Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 186 dell'11 agosto 1997 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA Roma - Lunedì, 11 agosto 1997 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 159

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazioni alle autorizzazioni all'immissione in commercio di specialità medicinali iscritte nel registro comunitario dei medicinali.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale AVONEX (Interferone beta - 1a) autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/97/033/001 Avonex - 30 (6 milioni di UI) - Polvere e solvente per soluzione iniettabile - 4 fiale di vetro monodose da 3 ml - intramuscolare.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Tecnemab-K-1 frammenti di Mab anti-melanoma»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1652 del 6 giugno 1997, notificata alla Repubblica italiana l'11 giugno 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 11 luglio 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Tecnemab-K-1 frammenti di Mab anti-melanoma» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/96/019/001) e stata così modificata:

a) l'allegato II (autorizzazione di fabbricazione e condizioni dell'autorizzazione all'immissione sul mercato) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione;

b) l'allegato III.B (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO 1

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE/I DELL'AUTORIZZAZIONE / DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Produttore del principio attivo e del prodotto medicinale finito, responsabile della distribuzione dell. confezione medicinale nello Spazio economico europeo:

Sorin Radiofarmaci Srl
Via Crescentino
13040 Saluggia
Vercelli
ITALIA

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 24 dicembre 1996 dal Ministero della Sanità, Viale della civiltà romana 7, I-00144 Roma, Italia.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica limitata non ripetibile.

ALLEGATO 2

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Leggere attentamente questo foglio illustrativo. Dato che non contiene tutte le informazioni su questo prodotto medicinale di cui lei potrebbe aver bisogno, si prega di chiedere al personale medico o infermieristico eventuali ulteriori spiegazioni. Queste avvertenze si riferiscono esclusivamente al tecnemab -k-1

1. IDENTIFICAZIONE DEL PRODOTTO MEDICINALE

Nome del prodotto medicinale

TECNEMAB-K-1
[99mTc] Frammenti di Mab anti-melanoma

Composizione qualitativa: *COSA CONTIENE QUESTO PRODOTTO MEDICINALE*

Ingredienti attivi
Una miscela di frammenti monovalenti Fab' e bivalenti F(ab')2 dell'anticorpo monoclonale murino (Mab) 225.28S, che riconosce un antigene associato al melanoma.

L'anticorpo è una sostanza prodotta naturalmente dall'organismo vivente che si lega a sostanze estranee in modo da favorire la loro eliminazione dal corpo.
Gli ingredienti del TECNEMAB-K-1 derivano da un tipo speciale di anticorpo, che si lega alla superficie delle cellule tumorali del melanoma.
Quando viene combinato con l'isotopo del tecnezio radioattivo [99mTc] e quindi iniettato, questo prodotto può raggiungere le lesioni tumorali di origine melanomatosa e visualizzarle.

Altri ingredienti
Cloruro stannoso diidrato, tartrato di sodio diidrato, biftalato di potassio, sieroalbumina umana, azoto.

Composizione quantitativa

Ciascun flacone da 6 mL contiene 0,35 mg di frammenti di anticorpo monoclonale (Mab), tamponato a pH 5-7, oltre agli altri ingredienti

Forma farmaceutica: *IN COSA CONSISTE IL TECNEMAB-K-1*

Il TECNEMAB-K-1 e una polvere liofila per iniezione, che quando mescolata con una soluzione di sodio pertecnetato [99mTc] radioattivo costituisce un radiofarmaco ad uso diagnostico.

Categoria Farmacoterapeutica: *COME AGISCE IL TECNEMAB-K-1*

Il TECNEMAB-K-1 radiomarcato con 99mTc è un radiofarmaco ad uso diagnostico per radio immunoscintigrafia. Quando iniettato, il prodotto si accumula temporaneamente in particolari zone del corpo. Dato che la sostanza contiene una piccola quantità di radioattività, essa puo essere rivelata dall'esterno del corpo usando un tipo speciale di rivelatore, chiamato gamma camera, che fornisce immagini chiamate scintigrammi. Queste immagini mostrano la distribuzione della radioattività nei diversi organi e zone del corpo. Ciò può fornire al medico indicazioni molto valide sull'organo in esame e può aiutarlo a formulare una diagnosi corretta ed a valutare l'estensione della malattia.

Nome e indirizzo del Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio e del Produttore

Detentore dell'Autorizzazione

Sorin Radiofarmaci Srl
Via Borgonuovo 14
20121-Milano

Produttore

Sorin Radiofarmaci Srl
13040 Saluggia (Vc)

2. INDICAZIONI *QUANDO SI USA QUESTO PRODOTTO ?*

Questo radiofarmaco può essere utilizzato per localizzare e visualizzare la presenza di lesioni tissutali dovute a un tipo di tumore cutaneo chiamato melanoma.
Poco tempo dopo l'aggiunta di tecnezio radioattivo al TECNEMAB-K-1, il medico nucleare provvede a iniettarle il prodotto per via endovenosa. Questo circolerà pertanto nel suo sangue e si accumulerà parzialmente nei tessuti alterati sede della malattia.
Alcune ore più tardi lei sarà adagiato su un lettino speciale e la gamma camera inizierà a fornire delle immagini (scintigrammi) che permetteranno di chiarire se ed in quale misura la radioattività si è accumulata in zone particolari del corpo.
La radioimmunoscintigrafia (RIS), in associazione ad altre tecniche di visualizzazione strumentale (come Radiografia, TAC ed ecografia), a saggi istologici e ad esami clinici, può fornire un valido aiuto al medico per decidere se ricorrere ad un intervento chirurgico od altri tipi di trattamento terapeutico.

3. CONTROINDICAZIONI *QUANDO NON SI DEVE USARE QUESTO PRODOTTO?*

Il TECNEMAB-K-1 non deve essere usato in gravidanza.
Il prodotto non è indicato per somministrazione a bambini o adolescenti.

IN CASO DI DUBBI E ESSENZIALE CONSULTARE IL PROPRIO MEDICO PRIMA DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL PRODOTTO

Avvertenze speciali

Se le sono state eseguite somministrazioni precedenti di radiofarmaci per immunoscintigrafia occorre controllare nel suo sangue, mediante apposite analisi, l'eventuale presenza di HAMA (Anticorpi umani anti-immunoglobuline murine), in modo da escludere rischi di reazioni allergiche ed essere sicuri che le immagini scintigrafiche non saranno influenzate negativamente da una diversa biodistribuzione del radiofarmaco nel corpo, dopo la somministrazione.

L'uso del TECNEMAB-K-1 comporta l'iniezione di piccole quantità di radioattività. Tuttavia il rischio associato è molto limitato e d'altra parte il medico non prenderà la decisione di sottoporla a questo esame, se non nella certezza che il beneficio derivante è largamente superiore al rischio potenziale.

Precauzioni d'impiego

Dato che il TECNEMAB-K-1 è somministrato in un'iniezione singola da personale medico qualificato non ci sono precauzioni di cui lei debba prendersi la responsabilità.

Il suo medico la informerà direttamente di eventuali speciali precauzioni da prendere dopo la somministrazione del prodotto.

IN CASO DI DUBBI, NON ESITARE A CONSULTARE IL PROPRIO MEDICO

Interazione con altri prodotti medicinali e altre forme di interazioni.

Nessuna interazione conosciuta.

ONDE EVITARE OGNI POSSIBILE INTERAZIONE CON ALTRI PRODOTTI MEDICINALI, LEI DEVE INFORMARE IL PROPRIO MEDICO SU EVENTUALI FARMACI IN CORSO DI ASSUNZIONE, SIA CON SIA SENZA PRESCRIZIONE MEDICA

Gravidanza e allattamento

E' indispensabile informare il suo medico di un' eventuale gravidanza in corso, in quanto il tecnemab-k-1 non deve essere impiegato durante la gravidanza.
Occorre anche informare il suo medico se lei sta allattando al seno; in tal caso il medico può ritardare l'esecuzione dell'esame a dopo la cessazione della fase di allattamento, oppure può richiederle di interrompere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione del prodotto.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari

La somministrazione di tecnemab-k-1 non ha evidenziato alcun effetto nella guida di veicoli né nella capacità di operare su macchine.

Lista di quegli eccipienti che è importante conoscere per un uso sicuro del prodotto medicinale in certi pazienti.

Questo prodotto non contiene ingredienti che possano giustificare speciali attenzioni d'impiego in particolari tipi di pazienti.

L'ingrediente Sieroalbumina umana (HSA) è stata controllata mediante tutte le prove ufficialmente richieste dalle norme internazionali e trovata priva di contaminazioni da agenti di infezioni virali specifiche (esempio HBsAg, HCV, HIV-1/2)

4. COME VIENE USATO IL PRODOTTO?

Posologia *LA QUANTITA DI PRODOTTO SOMMINISTRATA*

Il suo medico deciderà la dose di radioattività dei frammenti di Mab marcati con 99mTc da somministrare. Essa sara la minima quantità necessaria per ottenere un'immagine sufficientemente chiara in grado di fornire le informazioni richieste. Le dosi potranno oscillare tra 550 e 1100 MBq (MegaBequerel -l'unità di misura della radioattività).

Modo e via di somministrazione *COME VIENE EFFETTUATA L'INIEZIONE*

Dopo marcatura con l'isotopo radioattivo [99mTc] Tecnezio, il TECNEMAB-K-1 e somministrato mediante iniezione endovenosa. La quantità di radioattività iniettata non è pericolosa e viene eliminata dall'organismo entro 24 ore.

Frequenza e tempo di somministrazione

Una singola iniezione è sufficiente a fornire al medico le informazioni richieste.
Tuttavia, se il suo medico decidesse di eseguire altre somministrazioni del prodotto dopo alcune settimane o alcuni mesi, si dovrà effettuare un'appropriata analisi del suo sangue, per verificare se il suo organismo ha sviluppato un'ipersensibilità al prodotto.

Durata dell'esame immunoscintigrafico

La radioimmunoscintigrafia può iniziare già un'ora dopo l'iniezione del prodotto. Ulteriori immagini si possono ottenere a tempi successivi, sino a 24 ore, secondo le decisioni del medico nucleare.

Azioni da intraprendere in caso di sovradosaggio

Dato che il TECNEMAB-K-1 e somministrato dal medico in condizioni strettamente controllate non esistono, in principio, problemi di possibile sovradosaggio. Tuttavia, il suo medico potrà raccomandarle di bere abbondantemente, in modo da accelerare al massimo la scomparsa di tutta la radioattività dall'organismo. Questa è una procedura abituale nell'uso dei radiofamaci in medicina nucleare.

5. EFFETTI INDESIDERATI

Non si sono verificate reazioni collaterali nell'uso del TECNEMAB-K-1.
Tuttavia, il suo medico potrà informarla sull'eventuale tipo di effetti conseguenti all'impiego di questo tipo di prodotti.

E IMPORTANTE INFORMARE SUBITO IL PROPRIO MEDICO DI EFFETTI COLLATERALI EVENTUALMENTE AVVERTITI.

6. VALIDITA E CONSERVAZIONE *PER QUANTO TEMPO IL TECNEMAB-K-1 PUÒ ESSERE CONSERVATO E IN QUALE MODO*

L'etichetta del prodotto riporta le condizioni di conservazione appropriata e la data di scadenza del singolo prodotto. Il personale ospedaliero si assicurerà che il prodotto sia conservato correttamente in frigorifero (2°-8° C) e non le venga somministrato dopo la data di scadenza indicata.

7. ISTRUZIONI PER L'USO, MARCATURA E MANIPOLAZIONE DEL KIT TECNEMAB-K-1

Leggere attentamente le istruzioni per l'uso prima di iniziare il procedimento di preparazione. Tutto il processo deve essere eseguito in condizioni asettiche e in accordo con le precauzioni standard per la manipolazione dei radionuclidi

Uso di agenti radiofarmaceutici

- Questo radiofarmaco deve essere ricevuto, usato e somministrato solo da personale autorizzato in locali destinati all'impiego clinico di questi prodotti .
- Conservazione, impiego, trasferimento ed eliminazione dei rifiuti sono soggetti a regolamentazioni particolari ed a autorizzazioni appropriate da parte delle autorita competenti locali.
- I radiofarmaci devono essere preparati dall'utilizzatore in maniera da soddisfare sia le esigenze di sicurezza dalle radiazioni che i requisiti di qualità farmaceutica. Appropriate condizioni asettiche devono essere previste, in accordo con la Norme di Buona Fabbricazione valide per i prodotti farmaceutici.
- Dopo l'uso, i contenitori del prodotto devono essere eliminati con i rifiuti radioattivi.

Metodo di preparazione del radiofarmaco marcato con 99mTc.

- Introdurre un flacone contenente gli ingredienti del TECNEMAB-K-1 in un contenitore di piombo.
- Introdurre in modo asettico nel flacone 1 mL di soluzione sterile e apirogena di 99mTc-sodio pertecnetato con radioattività variabile da 550 e 1100 Mbq.
- Non usare un ago di presa d'aria. Per ridurre l'eccesso di pressione nel flacone aspirare semplicemente con la siringa un eguale volume di gas (azoto).
- Capovolgere alcune volte il flacone per sciogliere completamente il liofilo. Lasciare reagire per 15 minuti a temperatura ambiente.
- Collegare la colonnina di resina a scambio ionico sterile e apirogena DEAE A 25 Sephadex fornita nel kit ad una siringa schermata da 5 mL provvista di ago sterile. A questo scopo collegare alla siringa il cono Luer femmina (con cappuccio bianco) della colonnina e collegare invece all'ago il cono Luer maschio (con cappuccio nero) della colonnina.
- Inserire l'ago della siringa nel flacone contenete i frammenti di anticorpo monoclonale murino marcati con 99mTc. Aspirare lentamente la soluzione nella siringa attraverso la colonnina.

- Aspirare lentamente attraverso la colonnina 2-3 mL di soluzione fisiologica sterile e apirogena (Ph. Eur.) da usare come lavaggio.
- Eliminare la colonnina usata.
- Misurare la radioattività totale raccolta nella siringa.
- Conservare la soluzione a 15-25 °C e iniettare entro 1 ora.

La somministrazione dei radiofarmaci ai pazienti può creare rischi a terze persone dovuti a radiazioni esterne o contaminazioni da spruzzi di urina, vomito etc. Devono essere seguite le regolamentazioni locali sia per la protezione dalle radiazioni che per lo scarico dei rifiuti.

Controllo di qualità

La purezza radiochimica può essere controllata sul prodotto radiomarcato finale mediante la procedura rapida seguente:

Cromatografia istantanea su strato sottile (ITLC)

- Supporto (5 x 20 cm) — Lastre di fibra di vetro impregnate di Silicagel
- Solvente — metanolo: acqua 85 : 15
- Tempo — 10 min.
- 99mTc-frammenti di Mab — Rf 0.0
- 99mTc libero — Rf circa 0.70

Il prodotto radiomarcato non deve contenere più del 5% di [99mTc] tecnezio libero.

8. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO:

97A5946

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Cellcept - Micofenolato mofetile»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1280 del 2 maggio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 5 maggio 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 2 giugno 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Cellcept - Micofenolato mofetile» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/96/005/001-002) è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III.B (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato II della predetta decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CellCept 250 mg, capsule
micofenolato mofetile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula contiene 250 mg di micofenolato mofetile.

3. FORMA FARMACEUTICA

CellCept capsule: oblunghe, di colore blu e marrone con stampato in nero sulla parte superiore "CellCept 250" ed il logo della Casa farmaceutica sulla parte inferiore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CellCept è indicato per la profilassi del rigetto acuto di trapianto in pazienti con trapianto allogenico di rene, in associazione con la ciclosporina e i corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose iniziale di CellCept deve essere somministrata per via orale entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g). Sebbene dosi giornaliere di 2 e di 3 g siano state sperimentate in studi clinici, per la dose di 3 g non è stata definita una miglior efficacia. I pazienti che sono stati trattati con 2 g al giorno di CellCept hanno avuto un profilo di tollerabilità complessivamente migliore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto 3 g al giorno.

Somministrazione nei bambini: l'efficacia e la sicurezza nell'età pediatrica non sono state stabilite. Per i bambini con trapianto renale si hanno pochissimi dati di farmacocinetica.

Somministrazione negli anziani: per i pazienti anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno. I pazienti appartenenti a questo gruppo di età possono generalmente avere un rischio maggiore di effetti collaterali rispetto ai pazienti più giovani; questo è altrettanto vero anche per i pazienti che ricevono CellCept come parte di un trattamento immunosoppressivo di associazione (vedere 4.8 Effetti indesiderati).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità renale: nei pazienti con grave alterazione cronica della funzionalità renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m^2), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori a 1 g, somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere continuo ed accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento dell'organo dopo il trapianto non è necessario adattare la posologia. (Vedi 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità epatica: non sono necessari variazioni nel dosaggio per i pazienti con grave malattia del parenchima epatico.

Altre considerazioni per l'uso: Se insorge una neutropenia (conta assoluta di neutrofili < 1,3 x 10^3 /μL) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in considerazione l'interruzione della somministrazione di CellCept;

I cibi non hanno influenza sull'AUC (l'area sottesa alla curva) dell'MPA (acido micofenolico), ma è stata dimostrata la diminuzione della Cmax del 40%. Si raccomanda la somministrazione di CellCept a stomaco vuoto;

Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio o interruzione del trattamento in caso di episodio di rigetto del trapianto;

Il trattamento deve essere iniziato da specialisti opportunamente qualificati nel trapianto renale e la continuazione del trattamento deve rimanere sotto la guida di specialisti similmente qualificati.

4.3 Controindicazioni

Sono state osservate reazioni allergiche. Perciò CellCept è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico. Per le informazioni riguardanti l'uso in gravidanza e durante l'allattamento vedere il punto 4.6 "Uso durante la gravidanza e l'allattamento".

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'impiego

Nel caso della terapia immunosoppressiva in cui si associa CellCept ad altri farmaci, come in altre terapie immunosoppressive di associazione, i pazienti sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle. Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto. Un'inibizione eccessiva del sistema immunitario può anche aumentare il rischio di infezioni.

Negli studi clinici, CellCept è stato somministrato in associazione con le seguenti sostanze: globulina antitimocitaria, OKT3, ciclosporina e corticosteroidi.

Negli studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, si è sviluppata una patologia linfoproliferativa o un linfoma in pazienti trattati con CellCept in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati nell'1 % dei pazienti trattati con 3 g al giorno e nello 0,6% dei pazienti trattati con 2 g al giorno.

Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto le infezioni ad esito letale sono insorte con la stessa frequenza (<2%) sia nei pazienti trattati con CellCept sia con il farmaco di controllo in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati.

Nel 2% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g per prevenire il rigetto è insorta una neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili <500/μL). Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave. La neutropenia deve essere quindi controllata nei pazienti in terapia con CellCept. La neutropenia può dipendere da CellCept stesso, dalla terapia concomitante, da infezioni virali oppure da una combinazione di questi fattori.

Monitoraggio di laboratorio: nei pazienti in terapia con CellCept il conteggio delle cellule ematiche deve avvenire settimanalmente nel primo mese di terapia, due volte al mese per il secondo e terzo mese di terapia e quindi mensilmente durante il primo anno. Se insorge una neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu L$) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in coinsiderazione l'interruzione della somministrazione di CellCept.

Nel 3% circa dei pazienti in terapia con CellCept alla dose di 3 g al giorno e nell'1,4% di quelli trattati con 2 g giornalieri di CellCept sono state osservate emorragie gastrointestinali. Si sono osservate perforazioni nel tratto gastrointestinale (colon, colecisti). Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, sono state riportate perforazioni del colon nell'1% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g, nello 0,4% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 2 g, nello 0,3% dei pazienti trattati con azatioprina e in nessun paziente trattato con placebo. Poiché CellCept è stato associato ad un'aumentata incidenza di effetti collaterali a livello del sistema digestivo, tra cui rari casi di ulcerazioni del tratto gastrointestinale ed emorragie, CellCept deve essere somministrato con prudenza in quei pazienti che già presentano gravi affezioni del tratto digerente.

Nei soggetti con grave disfunzione renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73m^2), a cui sono state somministrate dosi singole di CellCept, l'area sottesa alla curva (AUC) della concentrazione plasmatica di acido micofenolico (MPA) e di glucuronide dell'acido micofenolico (MPAG) era superiore rispetto a quella riportata nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale meno grave o nei soggetti normali. Per questi pazienti si deve evitare una posologia superiore ad 1 g due volte al giorno; è inoltre opportuno un attento monitoraggio di questi pazienti. (vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

In pazienti in cui l'organo trapiantato ritardava a funzionare, il valore medio dell'AUC0-12 per l'MPA era paragonabile a quella dei pazienti in cui non vi era stato ritardo funzionale; invece per l'MPAG l'AUC0-12 superava di 2-3 volte quella osservata nei pazienti in cui non v'era stato ritardo. Per questi pazienti non è necessario un adattamento della dose; si raccomanda comunque uno stretto controllo. (Vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Si raccomanda di non somministrare CellCept insieme all'azatioprina, in quanto non esistono studi clinici a questo riguardo.

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di CellCept con farmaci che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Aciclovir: paragonata alla somministrazione singola, l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambe le sostanze, cioè di MPAG e di aciclovir. Poiché sia le concentrazioni di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di disfunzione renale, è possibile che i due farmaci competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando così la concentrazione plasmatica dei due farmaci.

Antiacidi a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del micofenolato mofetile è ridotto in presenza di tale tipo di antiacidi.

Colestiramina: in seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA.

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non ha provocato alcuna interazione sulla farmacocinetica della ciclosporina A..

Ganciclovir: nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata tra micofenolato mofetile e ganciclovir e.v.

Contraccettivi orali: non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra micofenolato mofetile e 1 mg di noretisterone/35 µg di etinilestradiolo. Questo studio con una dose unica mostra l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, ma non può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia.

Trimetoprim/sulfametossazolo: non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC dell'MPAG. Anche altri farmaci, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali. Studi relativi a dosi singole di CellCept con ganciclovir e trimetoprim/sulfametossazolo non hanno dimostrato interazioni farmacocinetiche tra questi agenti e CellCept. Tutti questi composti agiscono inibendo la sintesi di nucleosidi e pertanto non può essere esclusa un'interazione clinica tra di loro.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

La somministrazione di CellCept a ratti e conigli gravidi, durante l'organogenesi, ha portato a effetti collaterali sullo sviluppo fetale (tra cui malformazioni). (Vedi sezione 5.3 Studi preclinici sulla sicurezza del farmaco). Poichè mancano studi adeguati e ben controllati su donne incinte, si raccomanda di prescrivere CellCept in gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto.

Prima di iniziare una terapia con CellCept accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

La terapia con CellCept richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia. Anche se i risultati di uno studio di interazione tra farmaci, somministrati in dose unica, mostrano

l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, non si può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia (vedi sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere).

Studi sul ratto indicano che il micofenolato mofetile passa nel latte materno. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché anche nell'essere umano molti farmaci passano nel latte materno e poiché il micofenolato mofetile può dare serie reazioni avverse nei lattanti, si deve o interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con CellCept, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non sono stati svolti studi a riguardo. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate indicano improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Spesso è molto difficile stabilire il profilo di reazioni avverse associate a farmaci immunosoppressivi, a causa della patologia stessa e della concomitante somministrazione di vari altri farmaci. Gli effetti collaterali principali associati a CellCept comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezione.

In studi clinici controllati di fase tre sono state segnalate le seguenti reazioni avverse nel 10% o più dei pazienti trattati con CellCept:

ORGANISMO IN GENERALE: sepsi, infezione, dolori addominali, febbre, dolori al torace, dolore generalizzato, mal di testa, mal di schiena, astenia; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia ipocromica, leucocitosi; TRATTO UROGENITALE: infezione delle vie urinarie, disturbi a livello del tratto urinario, necrosi dei tubuli renali, ematuria; SISTEMA CARDIOVASCOLARE: ipertensione;

METABOLISMO E NUTRIZIONE: iperpotassiemia, iperglicemia, ipofosfatemia, ipopotassiemia, ipercolesterolemia, edemi periferici, edemi; TRATTO DIGESTIVO: diarrea, vomito, costipazione, nausea, nausea accompagnata da vomito, dispepsia, moniliasi orale; SISTEMA RESPIRATORIO: polmonite, infezione, dispnea, bronchite, faringite, tosse; CUTE ED ANNESSI: herpes simplex, acne; SISTEMA NERVOSO: vertigini, insonnia, tremore.

Tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto hanno indicato in generale un profilo di sicurezza migliore per i pazienti trattati con la dose di CellCept pari a 2 g al giorno rispetto a quelli trattati con 3 g al giorno di CellCept. La sepsi, generalmente dovuta a viremia da CMV, è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati con CellCept che nel gruppo di controllo ed è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose di 2 g al giorno. Per quanto riguarda il

tratto digestivo, la diarrea risultava aumentata nel trattamento con CellCept rispetto al trattamento con azatioprina o con placebo. Nella terapia con CellCept è stato notato un leggero aumento del vomito.

Questi effetti a livello del tratto digestivo sono risultati più frequenti nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose giornaliera di 2 g. Le infezioni delle vie urinarie erano comuni a tutti i gruppi trattati, anche se in lieve aumento nel gruppo trattato con CellCept rispetto all'azatioprina ed al placebo. La leucopenia era più comune nei pazienti trattati con CellCept rispetto ai controlli, ed era più frequente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept.

In tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, la malattia tissutale invasiva da citomegalovirus (CMV) è stata osservata più frequentemente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept che non in quelli trattati con 2 g al giorno o con un farmaco di confronto. Similmente anche l'incidenza di candidosi a livello ematico e tissutale e di aspergillosi invasiva è stata leggermente più elevata nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept rispetto ai pazienti trattati con 2 g al giorno o con una terapia di confronto. Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, si sono riscontrate percentuali simili (meno del 2%) di infezioni ad esito letale nei pazienti trattati con CellCept o con un farmaco di controllo, in associazione ad altri agenti immunosoppressivi.

L'incidenza di affezioni maligne, osservata nei 1483 pazienti arruolati nei tre studi controllati sulla prevenzione del rigetto con monitoraggio per 1 anno o più, è stata simile a quella descritta in letteratura per i riceventi di trapianti di rene. È stato osservato un aumento dell'incidenza di affezioni linfoproliferative nei gruppi trattati con CellCept (lo 0,6% nel gruppo trattato con 2 g al giorno e l'1% nel gruppo trattato con 3 g al giorno) rispetto al placebo (0%) ed ai gruppi trattati con azatioprina (0,3%).

Neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili < 500/µL) è insorta in non più del 2% dei pazienti a cui è stato somministrato CellCept alla dose di 3 g al giorno per prevenire il rigetto. Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept al giorno e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave.

Tra i 1483 pazienti inclusi nei tre studi clinici controllati per la prevenzione del rigetto era presente un numero relativamente ridotto (7%) di pazienti anziani. I pazienti anziani, particolarmente quelli trattati con CellCept come parte di una terapia immunosoppressiva di combinazione, possono essere a maggior rischio di sviluppare alcune infezioni (compresa la malattia invasiva tissutale da CMV) e possibili emorragie gastrointestinali ed edemi polmonari, rispetto a quanto osservato in pazienti più giovani. Altri effetti collaterali riscontrati con una frequenza apparentemente più elevata nei pazienti anziani comprendevano leucopenia, aumento della creatinina sierica e dispnea; tuttavia questi effetti collaterali, osservati nei pazienti trattati con CellCept, non risultavano più frequenti rispetto a quelli osservati nei pazienti trattati con azatioprina. In questa fascia di età non si è verificato un incremento di neoplasie o di mortalità.

Le seguenti reazioni avverse non sopramenzionate sono state riportate con una incidenza ≥3% e <10% nei pazienti in terapia con CellCept: ORGANISMO IN GENERALE: cisti (comprese linfocele ed idrocele), emorragia, ernia, malessere, gonfiore addominale, febbre con brividi, sintomi influenzali, dolore pelvico, edema facciale; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: policitemia, ecchimosi; TRATTO UROGENITALE: albuminuria, idronefrosi, pielonefrite, disuria, dolore, impotenza, minzione frequente; CARDIOVASCOLARE: trombosi, angina pectoris, fibrillazione atriale, ipotensione, disturbi vascolari periferici, disturbi cardiovascolari, ipotensione ortostatica, tachicardia, palpitazione, vasodilatazione; METABOLISMO E NUTRIZIONE: aumento della creatinina sierica, aumento delle gammaglutamiltranspeptidasi, iperlipemia, disidratazione, ipoglicemia, aumento delle SGPT e delle SGOT, ipervolemia, acidosi, ipocalcemia, aumento della lattato deidrogenasi, ipercalcemia, aumento della fosfatasi alcalina, ipoproteinemia, iperuricemia, aumento del peso corporeo; TRATTO DIGESTIVO: emorragia gastrointestinale, addome acuto, gastrite, gastroenterite, esofagite, epatite, infezioni, funzionalità epatica alterata, moniliasi gastrointestinale, disturbi all'intestino retto, anoressia, flatulenza, iperplasia gengivale, gengivite, ulcerazioni del cavo orale; SISTEMA RESPIRATORIO: edema polmonare, sinusite, disturbi polmonari, asma, versamento pleurico, rinite; CUTE ED ANNESSI: carcinoma cutaneo, ulcerazioni cutanee, herpes zoster, neoplasie benigne della cute, disturbi cutanei, ipertrofia cutanea, sudorazione, alopecia, rash cutaneo, irsutismo, dermatite da funghi, prurito; SISTEMA NERVOSO: depressione, sonnolenza, parestesia, ipertonia, ansia; SISTEMA ENDOCRINO: diabete mellito, disfunzioni delle paratiroidi; APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO: artralgia, mialgia, disturbi articolari, crampi alle gambe, miastenia; ORGANI SENSORIALI: cataratta (non specifica), congiuntivite, ambliopia.

Il seguente effetto collaterale, non citato precedentemente, è stato riportato nelle prove cliniche e nell'esperienza post-marketing su pazienti trattati con CellCept. TRATTO DIGESTIVO: colite (talvolta causata da cytomegalovirus).

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non è stata riportata alcuna esperienza di sovradosaggio da micofenolato mofetile.

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG più elevate (maggiori di 100 μ g/ml) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Composti che legano gli acidi biliari, quali la colestiramina, riducono l'AUC dell'MPA agendo sulla circolazione enteroepatica del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi de novo del nucleotide guanosinico. Poiché la

sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'MPA nelle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.
In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene in gran parte rapidamente assorbito e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile non può essere dosato nel plasma.

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo.

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico.

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (<1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

In base all'area sottesa alla curva (AUC) della concentrazione dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, era del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa.

L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno, a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la Cmax dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo.

Immediatamente dopo il trapianto (<40 giorni) l'AUC e la Cmax media dell'MPA erano inferiori di circa il 50% rispetto ai valori osservati in volontari sani o in pazienti con trapianto renale stabilizzato.

In uno studio con dose unica (6 soggetti per gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave disfunzione renale cronica (filtrazione glomerulare <25 mL/min/1,73m^2) era del 28 - 75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con disfunzione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave disfunzione renale rispetto ai soggetti con disfunzione renale meno grave o

ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione in dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con disfunzione renale grave.

Nei pazienti in cui l'organo trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC0-12 media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC0-12) era superiore di 2 -3 volte.

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Il comportamento farmacocinetico di CellCept nell'anziano non è stato ufficialmente valutato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno e non ha mostrato avere attività mutagena. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o Cmax) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose giornaliera raccomandata di 2 g.

In dosi orali fino a 20 mg/kg/giorno il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg/kg/giorno, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione ed in quelle della generazione successiva.

Negli sudi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/giorno (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/giorno (compreso anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno.

Fare riferimento alla sezione 4.6 per Uso durante la gravidanza e l'allattamento.

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti collaterali gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti collaterali degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedi 4.8 Effetti indesiderati).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gli eccipienti di CellCept 250 sono amido di mais in forma pregelatinizzata, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, polivinilpirrolidone (K-90) e magnesio stearato. L'opercolo della capsula contiene gelatina, indigocarmina (FP, E132), ossido di ferro giallo (FP, E172), ossido di ferro rosso (FP, E172), biossido di titanio (EP, E171), laurilsolfato di sodio, ossido di ferro nero (FP, E172), idrossido di potassio, gomma shellac e anche silice (EP).

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di stabilità

La validità di CellCept 250 è di due anni; le capsule devono essere mantenute nella confezione blister opaca di cloruro di polivinile.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

CellCept 250 mg capsule: 1 scatola contiene 100 capsule (in blister da 10 capsule).

Tre scatole da 100 capsule possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 300 capsule.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio non aprire né masticare le capsule di CellCept. Evitare l'inalazione o il contatto diretto con la pelle o con le mucose della polvere contenuta nelle capsule di CellCept. Se è avvenuto un contatto, lavare bene la superficie con acqua e sapone; sciacquare gli occhi con acqua corrente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/005/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

CellCept 500 mg, compresse
micofenolato mofetile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 500 mg di micofenolato mofetile.

3. FORMA FARMACEUTICA

CellCept compresse: color lavanda, con stampato in nero su un lato "CellCept 500" sull'altro lato il logo della Casa farmaceutica.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CellCept è indicato per la profilassi del rigetto acuto di trapianto in pazienti con trapianto allogenico di rene, in associazione con la ciclosporina e i corticosteroidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose iniziale di CellCept deve essere somministrata per via orale entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccomandata nei pazienti con trapianto renale è 1 g somministrato due volte al giorno (dose giornaliera 2 g). Sebbene dosi giornaliere di 2 e di 3 g siano state sperimentate in studi clinici, per la dose di 3 g non è stata definita una miglior efficacia. I pazienti che sono stati trattati con 2 g al giorno di CellCept hanno avuto un profilo di tollerabilità complessivamente migliore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto 3 g al giorno.

Somministrazione nei bambini: l'efficacia e la sicurezza nell'età pediatrica non sono state stabilite. Per i bambini con trapianto renale si hanno pochissimi dati di farmacocinetica.

Somministrazione negli anziani: per i pazienti anziani è raccomandata la dose di 1 g somministrata 2 volte al giorno. I pazienti appartenenti a questo gruppo di età possono generalmente avere un rischio maggiore di effetti collaterali rispetto ai pazienti più giovani; questo è altrettanto vero anche per i pazienti che ricevono CellCept come parte di un trattamento immunosoppressivo di associazione (vedere 4.8 Effetti indesiderati).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità renale: nei pazienti con grave alterazione cronica della funzionalità renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73 m^2), ad eccezione dell'immediato periodo post-trapianto, si devono evitare dosaggi superiori a 1 g, somministrato due volte al giorno. Il monitoraggio di questi pazienti deve essere continuo ed

accurato. Nei pazienti che presentano un ritardo nel funzionamento dell'organo dopo il trapianto non è necessario adattare la posologia. (Vedi 5.2 Farmacocinetica).

Somministrazione nei casi di grave alterazione della funzionalità epatica: non sono necessari variazioni nel dosaggio per i pazienti con grave malattia del parenchima epatico.

Altre considerazioni per l'uso:
Se insorge una neutropenia (conta assoluta di neutrofili < 1,3 x 10^3 /µL) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in considerazione l'interruzione della somministrazione di CellCept;

I cibi non hanno influenza sull'area sottesa alla curva (AUC) dell'acido micofenolico (MPA), ma è stata dimostrata la diminuzione della Cmax del 40%. Si raccomanda la somministrazione di CellCept a stomaco vuoto;

Non è richiesta alcuna riduzione di dosaggio o interruzione del trattamento in caso di episodio di rigetto del trapianto;

Il trattamento deve essere iniziato da specialisti opportunamente qualificati nel trapianto renale e la continuazione del trattamento deve rimanere sotto la guida di specialisti similmente qualificati.

4.3 Controindicazioni

Sono state osservate reazioni allergiche. Perciò CellCept è controindicato in pazienti con ipersensibilità nei confronti del micofenolato mofetile o dell'acido micofenolico. Per le informazioni riguardanti l'uso in gravidanza e durante l'allattamento vedere il punto 4.6 "Gravidanza ed allattamento".

4.4 Avvertenze speciali e speciali precauzioni d'impiego

Nel caso della terapia immunosoppressiva in cui si associa CellCept ad altri farmaci, come in altre terapie immunosoppressive di associazione, i pazienti sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle. Il rischio sembra dipendere dall'intensità e dalla durata del trattamento, più che dall'uso di uno specifico prodotto. Un'inibizione eccessiva del sistema immunitario può anche aumentare il rischio di infezioni.

Negli studi clinici, CellCept è stato somministrato in associazione con le seguenti sostanze: globulina antitimocitaria, OKT3, ciclosporina e corticosteroidi.

Negli studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, si è sviluppata una patologia linfoproliferativa o un linfoma in pazienti trattati con CellCept in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati nell'1 % dei pazienti trattati con 3 g al giorno e nello 0,6% dei pazienti trattati con 2 g al giorno.

Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto le infezioni ad esito letale sono insorte con la stessa frequenza (<2%) sia nei pazienti trattati con CellCept sia con il farmaco di controllo in regimi terapeutici che includevano alcuni o tutti gli agenti immunosoppressivi sopra menzionati.

Nel 2% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g per prevenire il rigetto è insorta una neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili <500/µL). Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave. La neutropenia deve essere quindi controllata nei pazienti in terapia con CellCept. La neutropenia può dipendere da CellCept stesso, dalla terapia concomitante, da infezioni virali oppure da una combinazione di questi fattori.

Monitoraggio di laboratorio: nei pazienti in terapia con CellCept il conteggio delle cellule ematiche deve avvenire settimanalmente nel primo mese di terapia, due volte al mese per il secondo e terzo mese di terapia e quindi mensilmente durante il primo anno. Se insorge una neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\mu L$) i medici devono effettuare test diagnostici appropriati, trattare i pazienti in modo appropriato e prendere in coinsiderazione l'interruzione della somministrazione di CellCept.

Nel 3% circa dei pazienti in terapia con CellCept alla dose di 3 g al giorno e nell'1,4% di quelli trattati con 2 g giornalieri di CellCept sono state osservate emorragie gastrointestinali. Si sono osservate perforazioni nel tratto gastrointestinale (colon, colecisti). Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, sono state riportate perforazioni del colon nell'1% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 3 g, nello 0,4% dei pazienti trattati con CellCept alla dose giornaliera di 2 g, nello 0,3% dei pazienti trattati con azatioprina e in nessun paziente trattato con placebo. Poiché CellCept è stato associato ad un'aumentata incidenza di effetti collaterali a livello del sistema digestivo, tra cui rari casi di ulcerazioni del tratto gastrointestinale ed emorragie, CellCept deve essere somministrato con prudenza in quei pazienti che già presentano gravi affezioni del tratto digerente.

Nei soggetti con grave disfunzione renale (filtrazione glomerulare < 25 mL/min/1,73m^2), a cui sono state somministrate dosi singole di CellCept, l'AUC della concentrazione plasmatica di MPA e di glucuronide dell'acido micofenolico (MPAG) era superiore rispetto a quella riportata nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale meno grave o nei soggetti normali. Per questi pazienti si deve evitare una posologia superiore ad 1 g due volte al giorno; è inoltre opportuno un attento monitoraggio di questi pazienti. (vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Farmacocinetica).

In pazienti in cui l'organo trapiantato ritardava a funzionare, il valore medio dell'AUC0-12 per l'MPA era paragonabile a quella dei pazienti in cui non vi era stato ritardo funzionale; invece per l'MPAG l'AUC0-12 superava di 2-3 volte quella osservata nei pazienti in cui non v'era stato ritardo. Per questi pazienti non è necessario un adattamento della dose; si raccomanda comunque uno stretto controllo. (Vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 5.2 Farmacocinetica).

Si raccomanda di non somministrare CellCept insieme all'azatioprina, in quanto non esistono studi clinici a questo riguardo:

Tenendo conto dell'effetto della colestiramina nel ridurre significativamente l'AUC dell'MPA, la somministrazione contemporanea di CellCept con farmaci che interferiscono sulla circolazione enteroepatica richiede prudenza, in quanto l'efficacia di CellCept potrebbe venire diminuita.

4.5 Interazione con altri farmaci e altre forme di interazione

Aciclovir: paragonata alla somministrazione singola, l'associazione di micofenolato mofetile e aciclovir porta ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di entrambe le sostanze, cioè di MPAG e di aciclovir. Poiché sia le concentrazioni di MPAG che quelle di aciclovir sono aumentate in presenza di disfunzione renale, è possibile che i due farmaci competano per l'escrezione a livello dei tubuli renali, aumentando così la concentrazione plasmatica dei due farmaci.

Antiacidi a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del micofenolato mofetile è ridotto in presenza di tale tipo di antiacidi.

Colestiramina: in seguito alla somministrazione di una singola dose di 1,5 g di micofenolato mofetile in soggetti sani precedentemente trattati con colestiramina alla dose di 4 g tre volte al giorno per 4 giorni, si è osservata una riduzione del 40% dell'AUC dell'MPA.

Ciclosporina A: il micofenolato mofetile non ha provocato alcuna interazione sulla farmacocinetica della ciclosporina A..

Ganciclovir: nessuna interazione farmacocinetica è stata osservata tra micofenolato mofetile e ganciclovir e.v.

Contraccettivi orali: non è stata osservata alcuna interazione farmacocinetica tra micofenolato mofetile e 1 mg di noretisterone/35 µg di etinilestradiolo. Questo studio con una dose unica mostra l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, ma non può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia.

Trimetoprim/sulfametossazolo: non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità dell'MPA.

Altre interazioni: la somministrazione contemporanea di probenecid e micofenolato mofetile nella scimmia triplica l'AUC dell'MPAG. Anche altri farmaci, di cui è nota l'eliminazione renale, possono competere con l'MPAG aumentando così le concentrazioni plasmatiche dell'MPAG o dell'altra sostanza che viene secreta attraverso i tubuli renali. Studi relativi a dosi singole di CellCept con ganciclovir e trimetoprim/sulfametossazolo non hanno dimostrato interazioni farmacocinetiche tra questi agenti e CellCept. Tutti questi composti agiscono inibendo la sintesi di nucleosidi e pertanto non può essere esclusa un'interazione clinica tra di loro.

4.6 Gravidanza e allattamento

La somministrazione di CellCept a ratti e conigli gravidi, durante l'organogenesi, ha portato a effetti collaterali sullo sviluppo fetale (tra cui malformazioni). (Vedi sezione 5.3 Studi preclinici sulla sicurezza del farmaco). Poichè mancano studi adeguati e ben controllati su donne incinte, si raccomanda di prescrivere CellCept in gravidanza soltanto se il potenziale beneficio terapeutico è superiore al rischio potenziale per il feto.

Prima di iniziare una terapia con CellCept accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. Le pazienti devono essere invitate a consultare immediatamente il medico in caso di gravidanza.

La terapia con CellCept richiede l'uso di un contraccettivo efficace prima dell'inizio della terapia, per la sua intera durata e per sei settimane dopo l'interruzione della terapia. Anche se i risultati di uno studio di interazione tra farmaci, somministrati in dose unica, mostrano l'assenza di interazioni farmacocinetiche gravi, non si può escludere che in una terapia a lungo termine con CellCept possa venire modificata la farmacocinetica del contraccettivo orale compromettendone l'efficacia (vedi sezione 4.5 Interazioni tra farmaci).

Studi sul ratto indicano che il micofenolato mofetile passa nel latte materno. Non è noto se ciò avviene anche nella donna. Poiché anche nell'essere umano molti farmaci passano nel latte materno e poiché il micofenolato mofetile può dare serie reazioni avverse nei lattanti, si deve o interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con CellCept, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

Non sono stati svolti studi a riguardo. Il profilo farmacodinamico e le reazioni avverse riportate indicano improbabile un tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Spesso è molto difficile stabilire il profilo di reazioni avverse associate a farmaci immunosoppressivi, a causa della patologia stessa e della concomitante somministrazione di vari altri farmaci. Gli effetti collaterali principali associati a CellCept comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito; inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezione.

In studi clinici controllati di fase tre sono state segnalate le seguenti reazioni avverse nel 10% o più dei pazienti trattati con CellCept:

ORGANISMO IN GENERALE: sepsi, infezione, dolori addominali, febbre, dolori al torace, dolore generalizzato, mal di testa, mal di schiena, astenia; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia ipocromica, leucocitosi; TRATTO UROGENITALE: infezione delle vie urinarie, disturbi a livello del tratto urinario, necrosi dei tubuli renali, ematuria; SISTEMA CARDIOVASCOLARE: ipertensione; METABOLISMO E

NUTRIZIONE: iperpotassiemia, iperglicemia, ipofosfatemia, ipopotassiemia, ipercolesterolemia, edemi periferici, edemi; TRATTO DIGESTIVO: diarrea, vomito, costipazione, nausea, nausea accompagnata da vomito, dispepsia, moniliasi orale; SISTEMA RESPIRATORIO: polmonite, infezione, dispnea, bronchite, faringite, tosse; CUTE ED ANNESSI: herpes simplex, acne; SISTEMA NERVOSO: vertigini, insonnia, tremore.

Tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto hanno indicato in generale un profilo di sicurezza migliore per i pazienti trattati con la dose di CellCept pari a 2 g al giorno rispetto a quelli trattati con 3 g al giorno di CellCept. La sepsi, generalmente dovuta a viremia da CMV, è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati con CellCept che nel gruppo di controllo ed è stata leggermente più frequente nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose di 2 g al giorno. Per quanto riguarda il tratto digestivo, la diarrea risultava aumentata nel trattamento con CellCept rispetto al trattamento con azatioprina o con placebo. Nella terapia con CellCept è stato notato un leggero aumento del vomito. Questi effetti a livello del tratto digestivo sono risultati più frequenti nei pazienti trattati alla dose giornaliera di 3 g rispetto a quelli trattati alla dose giornaliera di 2 g. Le infezioni delle vie urinarie erano comuni a tutti i gruppi trattati, anche se in lieve aumento nel gruppo trattato con CellCept rispetto all'azatioprina ed al placebo. La leucopenia era più comune nei pazienti trattati con CellCept rispetto ai controlli, ed era più frequente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept.

In tre studi controllati per la prevenzione del rigetto del trapianto, la malattia tissutale invasiva da citomegalovirus (CMV) è stata osservata più frequentemente nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept che non in quelli trattati con 2 g al giorno o con un farmaco di confronto. Similmente anche l'incidenza di candidosi a livello ematico e tissutale e di aspergillosi invasiva è stata leggermente più elevata nei pazienti trattati con 3 g al giorno di CellCept rispetto ai pazienti trattati con 2 g al giorno o con una terapia di confronto. Nei tre studi controllati per la prevenzione del rigetto, si sono riscontrate percentuali simili (meno del 2%) di infezioni ad esito letale nei pazienti trattati con CellCept o con un farmaco di controllo, in associazione ad altri agenti immunosoppressivi.

L'incidenza di affezioni maligne, osservata nei 1483 pazienti arruolati nei tre studi controllati sulla prevenzione del rigetto con monitoraggio per 1 anno o più, è stata simile a quella descritta in letteratura per i riceventi di trapianti di rene. È stato osservato un aumento dell'incidenza di affezioni linfoproliferative nei gruppi trattati con CellCept (lo 0,6% nel gruppo trattato con 2 g al giorno e l'1% nel gruppo trattato con 3 g al giorno) rispetto al placebo (0%) ed ai gruppi trattati con azatioprina (0,3%).

Neutropenia grave (conta assoluta di neutrofili < 500/µL) è insorta in non più del 2% dei pazienti a cui è stato somministrato CellCept alla dose di 3 g al giorno per prevenire il rigetto. Lo 0,5% dei pazienti trattati con 2 g di CellCept al giorno e lo 0,8% dei pazienti trattati con azatioprina hanno sviluppato una neutropenia grave.

Tra i 1483 pazienti inclusi nei tre studi clinici controllati per la prevenzione del rigetto era presente un numero relativamente ridotto (7%) di pazienti anziani. I pazienti anziani, particolarmente quelli trattati con CellCept come parte di una terapia immunosoppressiva di combinazione, possono

essere a maggior rischio di sviluppare alcune infezioni (compresa la malattia invasiva tissutale da CMV) e possibili emorragie gastrointestinali ed edemi polmonari, rispetto a quanto osservato in pazienti più giovani. Altri effetti collaterali riscontrati con una frequenza apparentemente più elevata nei pazienti anziani comprendevano leucopenia, aumento della creatinina sierica e dispnea; tuttavia questi effetti collaterali, osservati nei pazienti trattati con CellCept, non risultavano più frequenti rispetto a quelli osservati nei pazienti trattati con azatioprina. In questa fascia di età non si e verificato un incremento di neoplasie o di mortalità.

Le seguenti reazioni avverse non sopramenzionate sono state riportate con una incidenza ≥3% e < 10% nei pazienti in terapia con CellCept: ORGANISMO IN GENERALE: cisti (comprese linfocele ed idrocele), emorragia, ernia, malessere, gonfiore addominale, febbre con brividi, sintomi influenzali, dolore pelvico, edema facciale; SANGUE E SISTEMA LINFATICO: policitemia, ecchimosi; TRATTO UROGENITALE: albuminuria, idronefrosi, pielonefrite, disuria, dolore, impotenza, minzione frequente; CARDIOVASCOLARE: trombosi, angina pectoris, fibrillazione atriale, ipotensione, disturbi vascolari periferici, disturbi cardiovascolari, ipotensione ortostatica, tachicardia, palpitazione, vasodilatazione; METABOLISMO E NUTRIZIONE: aumento della creatinina sierica, aumento delle gammaglutamiltranspeptidasi, iperlipemia, disidratazione, ipoglicemia, aumento delle SGPT e delle SGOT, ipervolemia, acidosi, ipocalcemia, aumento della lattato deidrogenasi, ipercalcemia, aumento della fosfatasi alcalina, ipoproteinemia, iperuricemia, aumento del peso corporeo; TRATTO DIGESTIVO: emorragia gastrointestinale, addome acuto, gastrite, gastroenterite, esofagite, epatite, infezioni, funzionalità epatica alterata, moniliasi gastrointestinale, disturbi all'intestino retto, anoressia, flatulenza, iperplasia gengivale, gengivite, ulcerazioni del cavo orale; SISTEMA RESPIRATORIO: edema polmonare, sinusite, disturbi polmonari, asma, versamento pleurico, rinite; CUTE ED ANNESSI: carcinoma cutaneo, ulcerazioni cutanee, herpes zoster, neoplasie benigne della cute, disturbi cutanei, ipertrofia cutanea, sudorazione, alopecia, rash cutaneo, irsutismo, dermatite da funghi, prurito; SISTEMA NERVOSO: depressione, sonnolenza, parestesia, ipertonia, ansia; SISTEMA ENDOCRINO: diabete mellito, disfunzioni delle paratiroidi; APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO: artralgia, mialgia, disturbi articolari, crampi alle gambe, miastenia; ORGANI SENSORIALI: cataratta (non specifica), congiuntivite, ambliopia.

Il seguente effetto collaterale, non citato precedentemente, è stato riportato nelle prove cliniche e nell'esperienza post-marketing su pazienti trattati con CellCept. TRATTO DIGESTIVO: colite (talvolta causata da cytomegalovirus).

4.9 Sovradosaggio

Nell'uomo non è stata riportata alcuna esperienza di sovradosaggio da micofenolato mofetile.

Alle concentrazioni clinicamente utilizzate, l'MPA e l'MPAG non sono eliminati attraverso l'emodialisi. Tuttavia per concentrazioni plasmatiche di MPAG più elevate (maggiori di 100 μ g/ml) sono eliminate piccole quantità di MPAG. Composti che legano gli acidi biliari, quali la colestiramina, riducono l'AUC dell'MPA agendo sulla circolazione enteroepatica del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Il micofenolato mofetile è l'estere 2-morfolinoetilico dell'MPA. L'MPA è un inibitore potente, selettivo, non-competitivo e reversibile della inosina-monofosfato-deidrogenasi; esso inibisce, senza essere incorporato nel DNA, la sintesi de novo del nucleotide guanosinico. Poiché la sintesi *de novo* delle purine è indispensabile per la proliferazione dei linfociti T e B, mentre altri tipi di cellule possono utilizzare il meccanismo di riutilizzazione delle purine, l'MPA esercita un maggiore effetto citostatico sui linfociti che su altre cellule.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'MPA nelle concentrazioni clinicamente rilevanti è legato per il 97% all'albumina plasmatica.
In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile viene in gran parte rapidamente assorbito e trasformato completamente, mediante un processo metabolico presistemico, nella sua forma attiva MPA. In seguito a somministrazione orale, il micofenolato mofetile non può essere dosato nel plasma.

L'MPA viene metabolizzato principalmente dalla glucoroniltransferasi in glucuronide fenolico dell'MPA (MPAG), non farmacologicamente attivo.

Come conseguenza del circolo enteroepatico, si osservano di solito aumenti secondari della concentrazione plasmatica dell'MPA a circa 6-12 ore dopo somministrazione del farmaco. L'associazione di colestiramina (4 g tre volte al giorno.) porta ad una riduzione dell'AUC dell'MPA di circa il 40%, indicando l'importanza del circolo enteroepatico.

Una quantità minima viene eliminata con l'urina in forma di MPA (<1% della dose). La somministrazione orale di micofenolato mofetile radiomarcato dà luogo ad un recupero totale della dose somministrata, con il 93% della dose recuperata nell'urina ed il 6% recuperata nelle feci. La maggior parte (circa 87%) della dose somministrata viene escreta con l'urina come MPAG.

In base all'area sottesa alla curva (AUC) della concentrazione dell'MPA, la biodisponibilità media del micofenolato mofetile, somministrato per via orale, era del 94% rispetto al micofenolato mofetile somministrato per via endovenosa.

L'assunzione di cibo non ha mostrato avere alcun effetto sull'assorbimento del micofenolato mofetile (AUC dell'MPA), somministrato alla dose di 1,5 g due volte al giorno, a pazienti con trapianto renale. Tuttavia la Cmax dell'MPA era diminuita del 40% in presenza di cibo.

Immediatamente dopo il trapianto (<40 giorni) l'AUC e la Cmax media dell'MPA erano inferiori di circa il 50% rispetto ai valori osservati in volontari sani o in pazienti con trapianto renale stabilizzato.

In uno studio con dose unica (6 soggetti per gruppo) l'AUC media della concentrazione plasmatica dell'MPA nei pazienti con grave disfunzione renale cronica (filtrazione glomerulare <25 mL/min/1,73m2) era del 28 - 75% superiore rispetto alle medie registrate nei volontari sani o in pazienti con disfunzione renale meno grave. Tuttavia, dopo somministrazione di una dose unica, l'AUC media dell'MPAG era superiore di 3 - 6 volte nei soggetti con grave disfunzione renale rispetto ai soggetti con disfunzione renale meno grave o ai volontari sani. Ciò è in accordo con l'eliminazione renale nota dell'MPAG. Non ci sono studi sulla somministrazione in dosi multiple di micofenolato mofetile nei pazienti con disfunzione renale grave.

Nei pazienti in cui l'organo trapiantato inizia a funzionare con ritardo, l'AUC0-12 media dell'MPA era paragonabile ai valori registrati nei pazienti in cui le funzioni dell'organo trapiantato si instaurano senza ritardo e l'area sottesa alla curva della concentrazione plasmatica media dell'MPAG (AUC0-12) era superiore di 2 -3 volte.

Nei volontari affetti da cirrosi alcolica, l'alterazione del parenchima epatico non ha influenzato di molto i processi epatici di glucuronazione dell'MPA. Gli effetti di una patologia epatica su questo processo dipendono probabilmente dalla particolare patologia. Tuttavia una patologia epatica con danno soprattutto alle vie biliari, come per esempio la cirrosi biliare primaria, può avere un effetto differente sul metabolismo del farmaco.

Il comportamento farmacocinetico di CellCept nell'anziano non è stato ufficialmente valutato.

5.3 Dati preclinici sulla sicurezza del farmaco

Nei modelli sperimentali il micofenolato mofetile non si è mostrato cancerogeno e non ha mostrato avere attività mutagena. La dose massima testata negli studi di carcinogenesi sugli animali comportava un'esposizione sistemica (AUC o Cmax) di circa 2-3 volte rispetto a quanto osservato in pazienti sottoposti a trapianto renale trattati alla dose giornaliera raccomandata di 2 g.

In dosi orali fino a 20 mg/kg/giorno il micofenolato mofetile non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità dei ratti maschi. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 2-3 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. In uno studio di fertilità e riproduzione condotto su ratti femmine, dosi orali di 4,5 mg/kg/giorno, anche se non tossiche per la madre, hanno causato malformazioni nei nati della prima generazione (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo). Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Non erano evidenti alcuni effetti sulla fertilità e sulla riproduzione nelle femmine della prima generazione ed in quelle della generazione successiva.

Negli sudi di teratologia nei ratti e nei conigli l'assorbimento e le malformazioni fetali si sono riscontrate nel ratto alla dose di 6 mg/kg/giorno (compreso anoftalmia, mancanza della mandibola e idrocefalo) e nel coniglio alla dose di 90 mg/kg/giorno (compreso anomalie cardiovascolari e renali, quali ectopia cardiaca ed ectopia renale, ernie diaframmatiche e ombelicali), in assenza di tossicità per la madre. Questa dose ha comportato un'esposizione sistemica di circa 0,5 volte quella osservata in clinica utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno.

Fare riferimento alla sezione 4.6 per Gravidanza e allattamento.

Negli studi tossicologici condotti con micofenolato mofetile nei ratti, nei topi, nei cani e nelle scimmie, gli organi principalmente colpiti sono stati il sistema ematopoietico e quello linfoide. Questi effetti si sono verificati per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata di 2 g al giorno. Nel cane sono stati osservati effetti collaterali gastrointestinali per livelli di esposizione equivalenti o inferiori a quelli osservati utilizzando la dose raccomandata. Nella scimmia alle dosi più elevate (per livelli di esposizione sistemica equivalenti o maggiori rispetto a quelli osservati nella clinica) si sono inoltre osservati effetti collaterali gastrointestinali e renali comportanti disidratazione. Il profilo di tossicità del micofenolato mofetile negli studi sperimentali sembra essere compatibile con gli effetti collaterali degli studi clinici sull'uomo, i quali attualmente forniscono dati di tollerabilità più rilevanti per i pazienti (vedi 4.8 Effetti indesiderati).

6. CARATTERISTICHE FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Gli eccipienti di CellCept 500 sono cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone (K-90), carbossimetilcellulosa sodica reticolata e magnesio stearato. Il film di rivestimento contiene idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, biossido di titanio (EP, E171), polietilenglicole 400, indigotina (E132), ossido di ferro rosso (FP, E172), ossido di ferro nero (FP, E172) e gomma shellac.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Validità della Confezione

La validità di CellCept 500 è di due anni; le compresse devono essere mantenute nella confezione blister opaca di cloruro di polivinile.

6.4 Particolari Precauzioni per la Conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Proteggere le compresse di CellCept dalla luce.

6.5 Contenitore

CellCept 500 mg compresse: 1 scatola contiene 50 compresse (in blister da 10 compresse).

Tre scatole da 50 compresse possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 150 compresse.

6.6 Istruzioni per l'uso

Poiché il micofenolato mofetile si è dimostrato essere teratogeno nel ratto e nel coniglio non masticare le compresse di CellCept.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE

EU/1/96/005/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III.B.
FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Informazioni per il paziente

CellCept
micofenolato mofetile

Denominazione della specialità medicinale

CellCept 250 mg, capsule

Composizione

Ogni capsula contiene 250 mg del principio attivo micofenolato mofetile. Le capsule contengono anche amido di mais in forma pregelatinizzata, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, polivinilpirrolidone, magnesio stearato, gelatina, indigotina (E 132), ossido di ferro giallo, rosso e nero (E172), biossido di titanio (E171), laurilsolfato di sodio, idrossido di potassio, gomma shellac e silice.

Forma farmaceutica

Le capsule, di colore blu e marrone, recano su un lato la scritta "CellCept 250". Le capsule, per uso orale, sono disponibili in confezioni da 100 capsule, confezionate in blister da 10 capsule. Tre scatole da 100 capsule possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 300 capsule.

Utilizzo

Il micofenolato mofetile appartiene ad un gruppo di sostanze che inibiscono il sistema naturale di difesa dell'organismo nei confronti di un organo trapiantato.

Classificazione terapeutica: Immunosoppressori

Nome del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K. Le capsule sono fabbricate dalla Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Germania o da Roche Products Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

Indicazioni

Le capsule di CellCept si usano per impedire il rigetto da parte del suo organismo dei reni trapiantati. Solitamente si usa CellCept in associazione con altri farmaci, tra cui la ciclosporina e gli steroidi.

Controindicazioni

Non assumere CellCept in caso di allergia al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o a qualsiasi altro componente elencato sopra.

Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso

In caso di risposta affermativa a una di queste domande, ne parli al suo medico prima di iniziare a prendere CellCept.

Precauzioni:

- E' a conoscenza o ha sofferto di disturbi digestivi, ad esempio ulcera gastrica?
- Presenta qualche problema renale?

Interazioni:

- Sta attualmente prendendo medicine che contengono azatioprina o altri immunosoppressori (che talvolta vengono prescritti ai pazienti dopo il trapianto d'organo), colestiramina, antiacidi, o qualsiasi altro farmaco (anche farmaci esenti da prescrizione medica) di cui il suo medico non è al corrente?

Gravidanza e allattamento:

- E' incinta, sta allattando o prevede una gravidanza nel prossimo futuro? Il suo medico dovrà avvisarla sull'uso di contraccettivi prima di assumere CellCept, nel corso della terapia con CellCept e nelle sei settimane successive alla fine del trattamento con CellCept. Questo perchè CellCept può causare danni al suo nascituro. Informi immediatamente il suo medico in caso di gravidanza.

Come assumere il farmaco

Deve prendere le capsule esattamente come spiegato dal medico. Solitamente CellCept si assume nel modo seguente:

Dosaggio

La prima dose verrà somministrata entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccomandata è di 2 g di principio attivo (8 capsule) al giorno, suddivise in 2 somministrazioni, cioè 4 capsule la mattina e 4 capsule la sera.

Modalità e via di somministrazione

Deglutire le capsule intere con un bicchiere d'acqua a stomaco vuoto. Le capsule non vanno ne rotte né schiacciate. Non prendere nessuna capsula rotta o aperta. Evitare il contatto con la polvere fuoriuscita dalle capsule danneggiate. Se una capsula accidentalmente si rompe, si lavi la pelle con acqua e sapone laddove è venuta a contatto con la polvere. Se della polvere fuoriesce da una capsula rotta e le finisce negli occhi o in bocca, sciacquare accuratamente con acqua fresca corrente.

Se si dimentica di prendere la medicina, la prenda appena se ne ricorda, quindi continui a prenderla come al solito. Non smetta di prendere la medicina a meno che lo prescriva il suo medico.

Durante la terapia con CellCept il suo medico controllerà regolarmente i suoi parametri ematici.

Sovradosaggio

Se prende più capsule di quanto prescritto, o se qualcun altro accidentalmente assume la sua medicina, vada dal medico o in ospedale immediatamente.

Effetti indesiderati

Unitamente ai benefici di CellCept, è possibile che alcuni pazienti soffrano di disturbi dovuti ad effetti indesiderati, anche quando il farmaco viene utilizzato come previsto. I disturbi più comuni sono diarrea, diminuzione dei globuli bianchi, infezioni e vomito.

CellCept riduce le difese del suo organismo per impedirLe il rigetto del rene che Le è stato trapiantato.. Di conseguenza il suo organismo non sarà in grado di combattere in modo efficace le infezioni come farebbe in condizioni normali. I soggetti in terapia con CellCept possono pertanto andare incontro più frequentemente ad infezioni che l'organismo non è in grado di combattere, quali infezioni della cute, della bocca, dell'intestino, dei polmoni e del tratto urinario.

Come può accadere con altre sostanze di questo tipo, un piccolissimo numero di pazienti in terapia con CellCept ha sviluppato tumori delle cellule linfoidi e della cute.

Il suo dottore effettuerà regolari controlli ematici, per verificare nel sangue eventuali modificazioni delle cellule o cambiamenti nei livelli di alcune sostanze (ad esempio, zuccheri, grassi e colesterolo).

Si sono osservati i seguenti effetti collaterali riguardanti l'organismo in generale: febbre, letargia, disturbi del sonno e dolori (addominali, alla schiena, al torace, ai muscoli e alle articolazioni, al momento di orinare). Sono stati osservati con minore frequenza ernie, cisti, sintomi influenzali, rigonfiamenti ed impotenza.

Altri eventi occasionalmente manifestatisi comprendono:

Disturbi cutanei quali acne, erpes. Si verificano meno frequentemente ulcere cutanee, fuoco di S.Antonio, ipertrofia cutanea, sudorazione, perdita o eccessiva crescita dei capelli, eruzioni cutanee e prurito.

Disturbi del tratto urinario quali problemi renali, sangue nelle urine. Si verifica meno frequentemente il bisogno urgente di urinare.

Disturbi del' tratto digerente e della bocca quali costipazione, nausea, indigestione. Si verificano meno
frequentemente: disturbi intestinali tra cui sanguinamento, infiammazione dello stomaco, infiammazione
dell'esofago, problemi epatici, disturbi all'intestino retto, infiammazione del colon, perdita dell'appetito,
problemi alle gengive e ulcere alla bocca.

Disturbi del sistema nervoso e dei sensi quali mal di testa, tremori, vertigini. Meno frequentemente si verificano: depressione, sonnolenza, parestesie, spasmi muscolari, ansia, cataratta, infiammazione della congiuntiva, disturbi visivi.

Disturbi metabolici, ematici e vascolari quali disidratazione, aumento del peso corporeo, diabete, problemi al cuore o alla tiroide, sanguinamenti, trombi ed ecchimosi, modificazioni della pressione del sangue, anomalie del battito cardiaco, vasodilatazione.

Disturbi polmonari quali polmonite, bronchite, infiammazione della gola, riduzione del respiro e tosse. Meno frequentemente si verificano accumulo di liquido nei polmoni/cavità toracica, problemi ai seni nasali e asma.

Se durante la terapia con CellCept si dovessero manifestare degli effetti collaterali o dovessero insorgere problemi, ne parli al suo medico. Tuttavia non interrompa la terapia prima di averne parlato al suo medico.

Validità

Non prendere le capsule dopo la data di scadenza stampata sulla confezione.

Modalità di conservazione

Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente e comunque non al di sopra di 30°C.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Data della revisione del testo

Informazioni per il paziente

CellCept
micofenolato mofetile

Denominazione della specialità medicinale

CellCept 500 mg, compresse

Composizione

Ogni compressa contiene 500 mg del principio attivo micofenolato mofetile. Le compresse contengono anche cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, carbossimetilcellulosa sodica reticolata, magnesio stearato, idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, biossido di titanio (E171), polietilenglicole 400, indigotina (E132), ossido di ferro rosso e nero (E172) e gomma shellac.

Forma farmaceutica

Le compresse, di colore lavanda, recano su un lato la scritta "CellCept 500". Le compresse, per uso orale, sono disponibili in confezioni da 50 compresse, confezionate in blister da 10 compresse. Tre scatole da 50 compresse possono essere avvolte in un involucro per formare un insieme da 150 compresse.

Utilizzo

Il micofenolato mofetile appartiene ad un gruppo di sostanze che inibiscono il sistema naturale di difesa dell'organismo nei confronti di un organo trapiantato.

Classificazione terapeutica

Immunosoppressori

Nome del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del produttore

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Roche Registration Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K. Le compresse sono fabbricate dalla Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Germania o da Roche Products Limited, 40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, U.K.

Indicazioni

Le capsule di CellCept si usano per impedire il rigetto da parte del suo organismo dei reni trapiantati. Solitamente si usa CellCept in associazione con altri farmaci, tra cui la ciclosporina e gli steroidi.

Controindicazioni

Non assumere CellCept in caso di allergia al micofenolato mofetile, all'acido micofenolico o a qualsiasi altro componente elencato sopra.

Avvertenze speciali e speciali precauzioni per l'uso

In caso di risposta affermativa a una di queste domande, ne parli al suo medico prima di iniziare a prendere CellCept:

Precauzioni:

- E' a conoscenza o ha sofferto di disturbi digestivi, ad esempio ulcera gastrica?
- Presenta qualche problema renale?

Interazioni:

- Sta attualmente prendendo medicine che contengono azatioprina o altri immunosoppressori (che talvolta vengono prescritti ai pazienti dopo il trapianto d'organo), colestiramina, antiacidi, o qualsiasi altro farmaco (anche farmaci esenti da prescrizione medica) di cui il suo medico non è al corrente?

Gravidanza e allattamento:

- E' incinta, sta allattando o prevede una gravidanza nel prossimo futuro? Il suo medico dovrà avvisarla sull'uso di contraccettivi prima di assumere CellCept, nel corso della terapia con CellCept e nelle sei settimane successive alla fine del trattamento con CellCept. Questo perchè CellCept può causare danni al suo nascituro. Informi immediatamente il suo medico in caso di gravidanza.

Come assumere il farmaco

Deve prendere le compresse esattamente come spiegato dal medico. Solitamente CellCept si assume nel modo seguente:

Dosaggio

La prima dose verrà somministrata entro le 72 ore dopo l'intervento. La dose raccomandata è di 2 g di principio attivo (4 compresse) al giorno, suddivise in 2 somministrazioni, cioè 2 compresse la mattina e 2 compresse la sera.

Modalità e via di somministrazione
Deglutire le compresse intere con un bicchiere d'acqua a stomaco vuoto. Le compresse non vanno né rotte né schiacciate.

Se si dimentica di prendere la medicina, la prenda appena se ne ricorda, quindi continui a prenderla come al solito. Non smetta di prendere la medicina a meno che lo prescriva il suo medico.

Durante la terapia con CellCept il suo medico controllerà regolarmente i suoi parametri ematici.

Sovradosaggio

Se prende più compresse di quanto prescritto, o se qualcun altro accidentalmente assume la sua medicina, vada dal medico o in ospedale immediatamente.

Effetti indesiderati

Unitamente ai benefici di CellCept, è possibile che alcuni pazienti soffrano di disturbi dovuti ad effetti indesiderati, anche quando il farmaco viene utilizzato come previsto. I disturbi più comuni sono diarrea, diminuzione dei globuli bianchi, infezioni e vomito.

CellCept riduce le difese del suo organismo per impedirLe il rigetto del rene che Le è stato trapiantato.. Di conseguenza il suo organismo non sarà in grado di combattere in modo efficace le infezioni come farebbe in condizioni normali. I soggetti in terapia con CellCept possono pertanto andare incontro più frequentemente ad infezioni che l'organismo non è in grado di combattere, quali infezioni della cute, della bocca, dell'intestino, dei polmoni e del tratto urinario.

Come può accadere con altre sostanze di questo tipo, un piccolissimo numero di pazienti in terapia con CellCept ha sviluppato tumori delle cellule linfoidi e della cute.

Il suo dottore effettuerà regolari controlli ematici, per verificare nel sangue eventuali modificazioni delle cellule o cambiamenti nei livelli di alcune sostanze (ad esempio, zuccheri, grassi e colesterolo).

Si sono osservati i seguenti effetti collaterali riguardanti l'organismo in generale: febbre, letargia, disturbi del sonno e dolori (addominali, alla schiena, al torace, ai muscoli e alle articolazioni, al momento di orinare). Sono stati osservati con minore frequenza ernie, cisti, sintomi influenzali, rigonfiamenti ed impotenza.

Altri eventi occasionalmente manifestatisi comprendono:

Disturbi cutanei quali acne, erpes. Si verificano meno frequentemente ulcere cutanee, fuoco di S.Antonio, ipertrofia cutanea, sudorazione, perdita o eccessiva crescita dei capelli, eruzioni cutanee e prurito.

Disturbi del tratto urinario quali problemi renali, sangue nelle urine. Si verifica meno frequentemente il bisogno urgente di urinare.

Disturbi del tratto digerente e della bocca quali costipazione, nausea, indigestione. Si verificano meno frequentemente: disturbi intestinali tra cui sanguinamento, infiammazione dello stomaco,

infiammazione dell'esofago, problemi epatici, disturbi all'intestino retto, infiammazione del colon, perdita dell'appetito, problemi alle gengive e ulcere alla bocca.

Disturbi del sistema nervoso e dei sensi quali mal di testa, tremori, vertigini. Meno frequentemente si verificano: depressione, sonnolenza, parestesie, spasmi muscolari, ansia, cataratta, infiammazione della congiuntiva, disturbi visivi.

Disturbi metabolici, ematici e vascolari quali disidratazione, aumento del peso corporeo, diabete, problemi al cuore o alla tiroide, sanguinamenti, trombi ed ecchimosi, modificazioni della pressione del sangue, anomalie del battito cardiaco, vasodilatazione.

Disturbi polmonari quali polmonite, bronchite, infiammazione della gola, riduzione del respiro e tosse. Meno frequentemente si verificano accumulo di liquido nei polmoni/cavità toracica, problemi ai seni nasali e asma.

Se durante la terapia con CellCept si dovessero manifestare degli effetti collaterali o dovessero insorgere problemi, ne parli al suo medico. Tuttavia non interrompa la terapia prima di averne parlato al suo medico.

Validità

Non prendere le compresse dopo la data di scadenza stampata sulla confezione.

Modalità di conservazione

Le compresse devono essere conservate a temperatura ambiente e comunque non al di sopra di 30°C.

Le compresse devono essere protette dalla luce.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Data della revisione del testo

97A5947

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Betaferon - Interferone Beta-1b»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1428 del 22 maggio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 26 maggio 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 20 giugno 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Betaferon - Interferone Beta-1b» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/95/003/001-002) è stata così modificata:

a) l'allegato II (autorizzazione di fabbricazione e condizioni dell'autorizzazione all'immissione sul mercato) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione.

ALLEGATO 1.

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE, E OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo:
Schering Aktiengesellschaft,
D-13342 Berlino,
Germania
Certificato di GMP rilasciato dal Senatsverwaltung fur Gesundheit und Soziales, Berlino

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa non rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

La societa presenterà regolarmente rapporti di sicurezza aggiornati conformemente alle disposizioni legislative (regolamento n. 2309/93 del Consiglio, articolo 22).
La società, dopo essere stata consultata, ottempererà all'obbligo di portare a termine il programma di studi individuato, che è esposto piu sotto e nella lettera di impegno datata 18 febbraio 1997.

I risultati di questi studi devono essere presentati all'EMEA entro i tempi specificati, e costituiranno la base della rivalutazione annuale, da parte dell'Agenzia, degli obblighi del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del profilo benefici/rischi della specialità medicinale Betaferon.

Aspetti clinici:

1. La società presenterà un rapporto dello studio svolto in Europa (a) e in USA/Canada (b) sulla forma secondaria progressiva di sclerosi multipla:
   a) Studio multicentrico a doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di 8 milioni di UI di Interferone beta-1b contro placebo. Il rapporto finale deve essere presentato entro il 31 marzo 1999.

   b) Studio multicentrico a doppio cieco, controllato con placebo, per valutare la sicurezza e l'efficacia di due dosi di Interferone beta-1b (8 milioni di UI per dose; 4,9 milioni di UI/m2 di superficie corporea). Il rapporto finale deve essere presentato entro il 31 dicembre 2000.

2. Sono stati presentati dati ulteriori sugli anticorpi neutralizzanti derivanti dall'estensione a cinque anni degli studi TB 01/3103 e TB 01/3104.
   Ulteriori dati verranno presentati entro il 1° giugno 1997.

3. La società deve rianalizzare i campioni di plasma conservati e provenienti da tutti i pazienti negli studi chiave sull'attività neutralizzante, usando il nuovo test. È stato presentato un rapporto. Ulteriori dati verranno presentati entro il 1° giugno 1997.

4. Studi di farmacocinetica su quanto segue:

- la dose terapeutica raccomandata di 8 milioni di UI necessaria nei pazienti con sclerosi multipla
- pazienti affetti da insufficienza renale ed epatica
- confronto della farmacocinetica nella neutralizzazione nei pazienti attività-positivi e negativi.

Tali studi verranno avviati entro il 1° gennaio 1996, quando sarà disponibile un test sensibile e convalidato per le misurazioni farmacocinetiche.
Un rapporto sull'attuale sviluppo del test e un aggiornamento sul progresso degli studi di farmacocinetica verranno presentati entro il 1° luglio 1997.

5. Studio sulla persistenza dell'effetto nella forma ricorrente remittente di sclerosi multipla:
   La società deve presentate il progetto dettagliato di protocollo clinico.
   Un progetto di protocollo di studio verrà presentato entro il 28 febbraio 1997.

Aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

Le seguenti informazioni sulla qualità devono essere presentate entro i termini specificati.

1. PARTE IIC:

- Trattamento secondario
  La sostanza medicinale del Betaferon è ottenuta con l'impiego della tecnologia dell'DNA ricombinante (rDNA). E' tuttavia strano che a differenza delle proteine 'rDNA' essa non abbia una purezza dell'ordine del nevante per cento. La società osserva che la purificazione della sostanza medicinale è difficile da attuare a causa delle sue caratteristiche idrofobiche e della necessità di utilizzare un pH elevato in una delle ultime fasi. La società deve esaminare il processo di purificazione al fine di definire la natura e ridurre il livello delle impurità. Sono state presentate ulteriori informazioni. Un ulteriore rapporto sul progresso dell'ottimizzazione di queste fasi verrà presentato entro il 31 agosto 1997.

- Caratterizzazione/impurità
Alla società e stato chiesto di rispondere anche alla domanda riguardante le evidenti contraddizioni nel livello delle specie HMW rivelato con due metodi diversi. La società afferma che la banda osservata a pI 8,9 (15-35% della proteina IFN beta- 1b) consiste di specie HMW (<3% in base all'SDS-PAGE non riducente), pero non parla dell'identità dell'altra proteina apparentemente presente nella banda IEF. La società deve definire ulteriormente l'identità della banda che contiene il 15-35% a pI 8,9 sul gel IEF.
E stato presentato un rapporto sulla proteina IFN beta-1b, che documenta i progressi in materia.
Sono state fornite ulteriori informazioni. La società deve studiare la possibilità di impiegare il CZE nei test di routine. Un rapporto verrà presentato entro il 31 agosto 1997.

2. PARTE IIE:

- Specifiche del prodotto finito
In merito alla richiesta di effettuare una sperimentazione supplementare per le specifiche del prodotto finito, la società ha precisato che è in corso l'esame di altri metodi di prova per vedere se è possibile inserirli nelle specifiche del prodotto finito.
Ulteriori informazioni sull'introduzione del test RP-HPLC nelle specifiche del prodotto finito sono state fornite nel novembre 1996. Il proposto limite per B1 (interferone beta-1b glicosilato) deve essere ridotto, se possibile, ai limiti del rilevamento; se ciò non è attuabile, il limite va ridotto al limite di quantificazione. Verranno fornite ulteriori informazioni sulla quantificazione o semi-quantificazione dei livelli di glicosilazione dell'albumina sierica umana alle condizioni di conservazione raccomandate (2-8°C), comprensive di un limite adeguato, se del caso. Un rapporto sulle ulteriori informazioni verrà presentato entro il 31 agosto 1997.

La società deve controllare progressivamente i risultati dei biotest effettuati sulle partite di Betaferon prodotte presso la Chiron e presso la Boehringer Ingelheim, al fine di assicurare che le partite provenienti dai due siti siano comparabili.
Sono state fornite ulteriori informazioni sui risultati dei biotest. La società deve eseguire un'adeguata analisi statistica per fornire rassicurazione sul fatto che i risultati dei biotest dei due stabilimenti sono comparabili. Un rapporto sulle ulteriori informazioni verrà presentato entro il 31 agosto 1997.

3. PARTE II F:

- Stabilità
La società sta studiando l'impiego di un test RP-HPLC per separare l'albumina sierica umana dall'IFN-β nel prodotto finale e per rilevare la degradazione dell'IFN-β.
L'RP-HPLC andrà inserito in questo programma quando sarà disponibile. Il test RP-HPLC verrà inserito nel programma definitivo di stabilità del prodotto confezionato non appena sarà completamente sviluppato e convalidato. Un rapporto sull'introduzione del nuovo test RP-HPLC è stato fornito nel novembre 1996.
Un rapporto sullo studio dettagliato del fenomeno della glicosilazione (dell'interferone beta-1b e della sieroalbumina umana) rilevato tramite il nuovo metodo RP-HPLC verrà presentato entro il 31 agosto 1997.

97A6041

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Tecnemab-K-1 frammenti di Mab anti-melanoma»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1172 del 22 aprile 1997, notificata alla Repubblica italiana il 28 aprile 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 2 giugno 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Tecnemab-K-1 frammenti di Mab anti-melanoma» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/96/019/001) e stata così modificata:

1) allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto)
– punto 7: nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione di immissione in commercio: Sorin Radiofarmaci S.r.l., 14 via Borgonuovo, 20121 Milano - Italia;

2) allegato III

Parte A (etichettatura):
– sostituire il nome del titolare che figura sull'etichettatura con Sorin Radiofarmaci S.r.l., 14 via Borgonuovo, 20121 Milano - Italia;

Parte B (foglietto illustrativo)
– sostituire il nome del titolare che figura alla voce «titolare dell'autorizzazione di immissione sul mercato» con Sorin Radiofarmaci S.r.l., 14 via Borgonuovo, 20121 Milano - Italia.

97A6042

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Epivir Lamivudina»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1425 del 22 maggio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 26 maggio 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 9 giugno 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Epivir Lamivudina» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/96/015/001-002) è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) e sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione.

ALLEGATO 1.

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIVIR

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPIVIR contiene 150 mg di lamivudina per compressa.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite. Le compresse sono rivestite, di colore bianco, di forma romboidale, con impresso "GX CJ7" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EPIVIR in associazione con altri farmaci antiretrovirali è indicato nel trattamento di adulti e bambini di età superiore ai 12 anni con infezione da HIV ed immunodeficienza progressiva (conta $CD4^{+} \leq 500$ cellule/mm^3).

EPIVIR non è raccomandato per l'impiego in monoterapia. Solo l'associazione con zidovudina è ampiamente documentata in termini di sicurezza ed efficacia. Sono in corso studi in associazione con altri antiretrovirali.

L'associazione della lamivudina con la zidovudina riduce la carica virale HIV1 ed incrementa la conta $CD4^{+}$. Una meta-analisi dei risultati clinici degli studi di confronto di fase II mostra che la lamivudina in associazione con zidovudina rallenta la progressione della malattia. E' in corso uno studio volto a confermare gli effetti sulla progressione dell'AIDS e sulla sopravvivenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:

La dose raccomandata di EPIVIR è di 150 mg (una compressa) due volte al giorno.

Per quei pazienti nei quali l'uso delle compresse non sia appropriato, EPIVIR è disponibile anche in soluzione orale.

Generalmente EPIVIR non deve essere assunto con il cibo. L'assunzione con il cibo riduce la C_{max} in modo considerevole, ma non altera l'area sotto la curva (AUC) (vedi 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Quindi l'assunzione con il cibo potrebbe essere presa in considerazione quando ciò sia richiesto per motivi clinici.

La terapia deverebbe essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, i livelli di lamivudina sono aumentati a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose deverebbe essere modificata, usando la formulazione di EPIVIR in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min. (vedi tabella).

Posologia raccomandata

Funzionalità renale (clearance della creatinina, Clcr) (ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
Clcr ≥ 50	150 mg	150 mg due volte al dì
50 > Clcr ≥ 30	150 mg	150 mg una volta al dì
Clcr < 30	E' raccomandato l'impiego della soluzione orale quando sono necessarie dosi inferiori a 150 mg	

Insufficienza epatica:

E' in corso di studio l'influenza dell'insufficienza epatica sui livelli di lamivudina. La clearance della lamivudina è in gran parte renale. Sulla base dei dati preliminari di sicurezza non si rende necessaria alcuna modifica posologica.

4.3 Controindicazioni

L'uso di EPIVIR è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la lamivudina o altri componenti della preparazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali:

EPIVIR non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con il farmaco ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con EPIVIR deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie nei dati di laboratorio che possano essere suggestivi di pancreatite.

I dati relativi all'impiego di EPIVIR in bambini di età inferiore ai 12 anni sono insufficienti.

La somministrazione di EPIVIR durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento).

I pazienti in terapia con EPIVIR, o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente essere soggetti ad infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni da infezione HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

I pazienti devono essere informati che la terapia antiretrovirale attualmente in uso, compresa quella con EPIVIR, non ha dimostrato di essere in grado di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri soggetti nel corso di contatti sessuali o attraverso il sangue infetto. Pertanto devono continuare ad essere impiegate adeguate precauzioni.

Speciali precauzioni per l'uso:

Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, l'emivita plasmatica terminale della lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance. La dose pertanto deve essere opportunamente modificata (vedi posologia nell'insufficienza renale, nella sezione 4.2. Posologia e modo di somministrazione).

EPIVIR deve essere usato con cautela nei pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata, dovuta ad infezione cronica da epatite B, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite al termine del trattamento.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressochè completa.

E' stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28%) della zidovudina quando somministrata in associazione alla lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. La zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica della lamivudina (vedi sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri farmaci somministrati in concomitanza particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimethoprim. Altri farmaci (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina e zalcitabina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con lamivudina.

La somministrazione di dosi profilattiche di co-trimoxazolo, determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina dovuto al componente trimethoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica della lamivudina e necessaria, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (vedi sezione 4.2. Posologia e modo di somministrazione). Quando è giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere monitorato clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di EPIVIR in concomitanza con alte dosi di co-trimoxazolo per il trattamento della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP) e della toxoplasmosi. La lamivudina non ha effetti sulla farmacocinetica del co-trimoxazolo.

Poichè il metabolismo della lamivudina non implica il CYP3A, sono improbabili interazioni con farmaci metabolizzati per mezzo di questo sistema (per es. proteasi inibitori).

La somministrazione di EPIVIR in concomitanza con ganciclovir o foscarnet per via endo venosa non è raccomandata fino a che ulteriori informazioni non siano disponibili.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza:

La sicurezza dell'impiego della lamivudina in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, nè alcun effetto sulla fertilità nel maschio e nella femmina. Quando somministrata a conigli gravide, a livelli di esposizione comparabili a quelli raggiunti nell'uomo, la lamivudina induce una letalità precoce per l'embrione. La lamivudina nell'animale passa attraverso la placenta, ma non esiste alcun dato relativo al passaggio nella placenta umana.

Sebbene gli studi sulla riproduzione negli animali non siano sempre predittivi della risposta nell'uomo, la somministrazione durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

Allattamento:

Uno studio condotto in femmine di ratto durante l'allattamento ha mostrato che, a seguito di somministrazione orale, la lamivudina era concentrata quattro volte ed escreta nel latte. Non è noto se la lamivudina sia escreta nel latte materno umano. Poichè il farmaco può passare nel latte materno si raccomanda che le madri in terapia con EPIVIR non allattino al seno i loro bambini. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati condotti studi volti a determinare gli effetti della lamivudina sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari. Comunque un effetto negativo su tali attività non può desumersi dalle caratteristiche farmacologiche della molecola. Tuttavia quando si prende in considerazione la capacità di guida, o l'uso di macchine, deve essere tenuto presente lo stato clinico del paziente, nonchè il profilo di tollerabilità di EPIVIR.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento della malattia da HIV con EPIVIR, da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati eventi indesiderati. Per molti di essi non è possibile definire se siano farmaco-correlati o se siano dovuti al decorso della malattia di base.

Gli eventi indesiderati che sono stati comunemente riportati sono cefalea, malessere, affaticamento, nausea, diarrea, vomito, dolore o crampi addominali, insonnia, tosse, sintomatologia nasale e dolore dei muscoli scheletrici.

Sono stati riportati casi di pancreatite e di neuropatia periferica (o parestesia), anche se non e stata notata alcuna relazione con il dosaggio di EPIVIR.

Sono comparse, in associazione con zidovudina, neutropenia ed anemia (entrambe occasionalmente gravi). Sono stati riportati trombocitopenia, transitorio aumento degli enzimi epatici (AST, ALT) ed aumento dell'amilasi sierica.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione della lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto. L'emodialisi continua, sebbene non sia stata studiata, può essere usata nel trattamento del sovradosaggio in quanto la lamivudina è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico - analogo dei nucleosidi, codice ATC: J05A B10

La lamivudina è un analogo dei nucleosidi. La lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule a lamivudina 5'-trifosfato, il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa dell'HIV. Il trifosfato ha una attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente.

La relazione tra la sensibilità *in vitro* dell'HIV alla lamivudina e la risposta clinica alla terapia, non è stata ancora stabilita. I test di sensibilità *in vitro* non sono stati standardizzati e i risultati possono variare in base a fattori relativi al metodo.

E' stata riportata una ridotta sensibilità *in vitro* alla lamivudina in ceppi di HIV isolati da pazienti che avevano ricevuto terapia con EPIVIR.

La lamivudina si è dimostrata essere altamente attiva in modo sinergico con zidovudina, inibendo la replicazione dell'HIV in colture cellulari.

Studi *in vitro* dimostrano che ceppi di virus zidovudina-resistenti possono divenire zidovudina-sensibili quando acquisiscono simultaneamente resistenza alla lamivudina. Inoltre *in vivo* si e evidenziato che la lamivudina associata con zidovudina ritarda la comparsa di ceppi zidovudina-resistenti in soggetti non sottoposti in precedenza a terapie anti-retrovirali.

La lamivudina, *in vitro*, dimostra bassa citotossicità nei confronti dei linfociti del sangue periferico e delle linee cellulari di linfociti e di monociti - macrofagi, nonchè di svariate cellule staminali nel midollo osseo. Pertanto la lamivudina possiede, *in vitro*, un elevato indice terapeutico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La lamivudina è ben assorbita a livello intestinale, e la biodisponibilità della lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. A dosi terapeutiche, cioe 4 mg/kg/die (in due dosi ogni 12 ore), la C_{max} è dell'ordine di 1,5-1,9 μg/ml.

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuizione del C_{max} (ridotto del 47%). Tuttavia la biodisponibilità della lamivudina (basata sulla AUC) non ne è influenzata.

La somministrazione di lamivudina in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13% nella esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non e necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, è di 1,3 litri/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg: la clearance renale è predominante (>70%) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

La lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16%-36% con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

Dati limitati mostrano che la lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il liquido cerebrospinale. In media il rapporto tra la concentrazione della lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12. Non è nota la reale entità di tale passaggio nè il rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Metabolismo

La lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con la lamivudina.

Eliminazione

Studi in pazienti con insufficienza renale dimostrano che l'eliminazione della lamivudina e influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min è riportato nella sezione Posologia (vedi sezione 4.2. posologia e modo di somministrazione).

L'interazione con trimethoprim, un costituente del co-trimoxazolo, causa un aumento del 40% della esposizione alla lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche insufficienza renale (vedi sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazione di qualsiasi altro genere e modifiche posologiche nell'insufficienza renale, sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). La somministrazione di co-trimoxazolo con EPIVIR in pazienti con insufficienza renale deve essere attentamente valutata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non è stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osservati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia.

La lamivudina non si è dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. La lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 40-50 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poichè l'attività mutagena *in vitro* della lamivudina non è stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che la lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

I risultati di studi a lungo termine di cancerogenesi con la lamivudina nel ratto e nel topo non ne hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno relativo all'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
- cellulosa microcristallina PhEur (E 460)
- sodio amido glicolato BP
- magnesio stearato PhEur (E 572).

Rivestimento della compressa
- metilidrossipropilcellulosa PhEur (E 464)
- titanio biossido PhEur (E 171)
- glicole propilenico PhEur
- polisorbato 80 PhEur (E 433)
- acqua depurata PhEur.

6.2 Incompatibilità

Non riportate.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare tra 2 e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astuccio di cartone contenente 60 compresse rivestite in un flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE), munito di chiusura di sicurezza a prova di bambino.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Non richieste.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/015/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DEL' AUTORIZZAZIONE

08-1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA MEDICINALE

EPIVIR

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPIVIR contiene 10 mg/ml di lamivudina in una soluzione contenente il 20% (p/v) di saccarosio e il 6% (v/v) di alcool etilico, e conservanti (metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato).

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EPIVIR in associazione con altri farmaci antiretrovirali e indicato nel trattamento di adulti e bambini di età superiore ai 12 anni con infezione da HIV ed immunodeficienza progressiva (conta $CD4^+ \leq 500$ cellule/mm^3).

EPIVIR non è raccomandato per l'impiego in monoterapia. Solo l'associazione con zidovudina è ampiamente documentata in termini di sicurezza ed efficacia. Sono in corso studi in associazione con altri antiretrovirali.

L'associazione della lamivudina con la zidovudina riduce la carica virale HIV1 ed incrementa la conta $CD4^+$. Una meta-analisi dei risultati clinici degli studi di confronto di fase II mostra che la lamivudina in associazione con zidovudina rallenta la progressione della malattia. E' in corso uno studio volto a confermare gli effetti sulla progressione dell'AIDS e sulla sopravvivenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:

La dose raccomandata di EPIVIR è di 150 mg (15 ml) due volte al giorno.

EPIVIR è disponibile anche nella formulazione compresse.

Generalmente EPIVIR non deve essere assunto con il cibo. L'assunzione con il cibo riduce la C_{max} in modo considerevole, ma non altera l'area sotto la curva (AUC) (vedi 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Quindi l'assunzione con il cibo potrebbe essere presa in considerazione quando ciò sia richiesto per motivi clinici.

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Insufficienza Renale:
Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, i livelli di lamivudina sono aumentati a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose deve essere modificata, usando la formulazione di EPIVIR in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min (vedi tabella).

Posologia Raccomandata

Funzionalità renale (clearance della creatinina, Clcr) (ml/min)	**Prima dose**	**Dose di mantenimento**
Clcr ≥ 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) due volte al dì
50 > Clcr ≥ 30	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) una volta al dì
30 > Clcr ≥ 15	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) una volta al dì
15 > Clcr ≥ 5	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) una volta al dì
5 > Clcr	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) una volta al dì

Insufficienza Epatica:
E' in corso di studio l'influenza dell'insufficienza epatica sui livelli di lamivudina (AUC). La clearance della lamivudina è in gran parte renale. Sulla base dei dati preliminari di sicurezza non si rende necessaria alcuna modifica posologica.

4.3 Controindicazioni

L'uso di EPIVIR è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la lamivudina o altri componenti della preparazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali:
EPIVIR non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia non è chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con il farmaco ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con EPIVIR deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie nei dati di laboratorio che possano essere suggestivi di pancreatite.

I dati relativi all'impiego di EPIVIR nei bambini di età inferiore ai 12 anni sono insufficienti.

La somministrazione di EPIVIR durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento).

I pazienti in terapia con EPIVIR, o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente essere soggetti ad infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni da infezione HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

I pazienti devono essere informati che la terapia antiretrovirale attualmente in uso, compresa quella con EPIVIR, non ha dimostrato di essere in grado di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri soggetti nel corso di contatti sessuali o attraverso il sangue infetto. Pertanto devono continuare ad essere impiegate adeguate precauzioni.

Speciali precauzioni per l'uso:
Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, l'emivita plasmatica terminale della lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance. La dose pertanto deve essere opportunamente modificata (vedi posologia nell'insufficienza renale, nella sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

EPIVIR deve essere usato con cautela nei pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata, dovuta ad infezione cronica da epatite B, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite al termine del trattamento.

Il paziente diabetico deve tenere presente che ciascuna dose (150 mg = 15 ml) contiene 3 g di saccarosio.

I pazienti devono essere informati che questo farmaco contiene alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressochè completa.

E' stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28%) della zidovudina quando somministrata in associazione alla lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. La zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica della lamivudina (vedi sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri farmaci somministrati in concomitanza, particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimethoprim. Altri farmaci (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina e zalcitabina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con la lamivudina.

La somministrazione di dosi profilattiche di co-trimoxazolo, determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina, dovuto al componente trimethoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica della lamivudina è necessaria, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (vedi sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Quando e giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere monitorato clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di EPIVIR in concomitanza con alte dosi di co-trimoxazolo per il trattamento della polmonite da Pneumocystis carinii (PCP) e della toxoplasmosi. La lamivudina non ha effetti sulla farmacocinetica del co-trimoxazolo.

Poichè il metabolismo della lamivudina non implica il CYP3A, sono improbabili interazioni con farmaci metabolizzati per mezzo di questo sistema (per es. proteasi inibitori).

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con ganciclovir o foscarnet per via endovenosa non è raccomandata fino a che ulteriori informazioni non siano disponibili.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza:
La sicurezza dell'impiego della lamivudina in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, nè alcun effetto sulla fertilità nel maschio e nella femmina. Quando somministrata a conigli gravide, a livelli di esposizione comparabili a quelli raggiunti nell'uomo, la lamivudina induce una letalità precoce per l'embrione. La lamivudina nell'animale passa attraverso la placenta, ma non esiste alcun dato relativo al passaggio nella placenta umana.

Sebbene gli studi sulla riproduzione negli animali non siano sempre predittivi della risposta nell'uomo, la sommistrazione durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

Allattamento:
Uno studio condotto in femmine di ratto durante l'allattamento ha mostrato che, a seguito di somministrazione orale, la lamivudina era concentrata quattro volte ed escreta nel latte. Non è noto se la lamivudina sia escreta nel latte materno umano. Poichè il farmaco può passare nel latte materno si raccomanda che le madri in terapia con EPIVIR non allattino al seno i loro bambini. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati condotti studi volti a determinare gli effetti della lamivudina sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari. Comunque un effetto negativo su tali attività non può desumersi dalle caratteristiche farmacologiche della molecola. Tuttavia quando si prende in considerazione la capacità di guida, o l'uso di macchine, deve essere tenuto presente lo stato clinico del paziente, nonchè il profilo di tollerabilità di EPIVIR.

4.8 Effetti indesiderati

Durante trattamento della malattia da HIV con EPIVIR, da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati eventi indesiderati. Per molti di essi non è possibile definire se siano farmaco-correlati o se siano dovuti al decorso della malattia di base.

Gli eventi indesiderati che sono stati comunemente riportati sono cefalea, malessere, affaticamento, nausea, diarrea, vomito, dolore o crampi addominali, insonnia, tosse, sintomatologia nasale e dolore dei muscoli scheletrici.

Sono stati riportati casi di pancreatite e di neuropatia periferica (o parestesia), anche se non è stata notata alcuna relazione con il dosaggio di EPIVIR.

Sono comparse, in associazione con zidovudina, neutropenia ed anemia (entrambe occasionalmente gravi). Sono stati riportati trombocitopenia, transitorio aumento degli enzimi epatici (AST, ALT) ed aumento dell'amilasi sierica.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione della lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto. L'emodialisi continua, sebbene non sia stata studiata, può essere usata nel trattamento del sovradosaggio in quanto la lamivudina è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico - analogo dei nucleosidi, codice ATC: J05A B10.

La lamivudina è un analogo dei nucleosidi. La lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule a lamivudina 5'-trifosfato, il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidicà durante la trascrizione inversa dell'HIV. Il trifosfato ha una attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente.

La relazione tra la sensibilità *in vitro* dell'HIV alla lamivudina e la risposta clinica alla terapia, non è stata ancora stabilita. I test di sensibilità *in vitro* non sono stati standardizzati e i risultati possono variare in base a fattori relativi al metodo.

E' stata riportata una ridotta sensibilità *in vitro* alla lamivudina in ceppi di HIV isolati da pazienti che avevano ricevuto terapia con EPIVIR.

La lamivudina si è dimostrata essere altamente attiva in modo sinergico con zidovudina, inibendo la replicazione dell'HIV in colture cellulari.

Studi *in vitro* dimostrano che ceppi di virus zidovudina-resistenti possono divenire zidovudina-sensibili quando acquisiscono simultaneamente resistenza alla lamivudina. Inoltre *in vivo* si è evidenziato che la lamivudina associata con zidovudina ritarda la comparsa di ceppi zidovudina-resistenti in soggetti non sottoposti in precedenza a terapie anti-retrovirali.

La lamivudina, *in vitro*, dimostra bassa citotossicità nei confronti dei linfociti del sangue periferico e delle linee cellulari di linfociti e di monociti - macrofagi, nonchè di svariate cellule staminali nel midollo osseo. Pertanto la lamivudina possiede, *in vitro*, un elevato indice terapeutico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La lamivudina è ben assorbita a livello intestinale, e la biodisponibilità della lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. A dosi terapeutiche, cioè 4 mg/kg/die (in due dosi ogni 12 ore), la C_{max} è dell'ordine di 1,5-1,9µg/ml.

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuizione del C_{max} (ridotto del 47%). Tuttavia la biodisponibilità della lamivudina (basata sulla AUC) non ne è influenzata.

La somministrazione di lamivudina in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13% nella esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non e necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione
Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, è di 1,3 litri/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg: la clearance renale è predominante (>70%) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

La lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16%-36% con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

Dati limitati mostrano che la lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il liquido cerebrospinale. In media il rapporto tra la concentrazione della lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12. Non è nota la reale entità di tale passaggio nè il rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Metabolismo
La lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, è bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con la lamivudina.

Eliminazione
Studi in pazienti con insufficienza renale dimostrano che l'eliminazione della lamivudina e influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min è riportato nella sezione Posologia (vedi sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

L'interazione con trimethoprim, un costituente del co-trimoxazolo, causa un aumento del 40% della esposizione alla lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche insufficienza renale (vedi sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere e modifiche posologiche nell'insufficienza renale, sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). La somministrazione di co-trimoxazolo con EPIVIR in pazienti con insufficienza renale deve essere attentamente valutata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non e stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osser
vati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia.

La lamivudina non si e dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. La lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 30-40 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poichè l'attività mutagena *in vitro* della lamivudina non e stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

I risultati di studi a lungo termine di cancerogenesi con la lamivudina nel ratto e nel topo non ne hanno mostrato alcun potenziale cancerogeno relativo all'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio PhEur (20% p/v)
Alcool etilico BP (6% v/v)
Metile p-idrossibenzoato PhEur (E 218)

Propile p-idrossibenzoato PhEur (E 216)
Acido citrico anidro PhEur
Glicole propilenico PhEur
Disodio edetato PhEur
Aroma artificiale di fragola
Aroma artificiale di banana
Acqua depurata PhEur.

6.2 Incompatibilità

Non riportate.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare tra 2 e 25°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astuccio contenente 240 ml di lamivudina (10 mg/ml) in un flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE) munito di chiusura di sicurezza a prova di bambino. Alla confezione sono annessi una siringa dosatore in polipropilene da 10 ml per uso orale ed un adattatore in polietilene.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

La siringa dosatore per uso orale viene fornita per dosare in modo accurato la quantità prescritta di soluzione orale. Le istruzioni per l'uso sono annesse alla confezione.

Non utilizzare la soluzione orale dopo un mese dalla prima apertura.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/015/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

08-1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

97A6043

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Epivir Lamivudina»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 449 del 14 febbraio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 18 febbraio 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 12 marzo 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Epivir Lamivudina» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/96/015/002) è stata così modificata:

a) l'allegato II (autorizzazione di fabbricazione e condizioni dell'autorizzazione all'immissione sul mercato) è sostituito dall'allegato 1 della predetta decisione;

b) l'allegato III (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

Allegato 1.

ALLEGATO II
AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE/I DELL'AUTORIZZAZIONE / DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Produttore/i del principio attivo:

Glaxo Operations (UK) Ltd
Cobden Street, Montrose, Angus D10 8EA, UK

Produttore/i del prodotto, finito, EPIVIR compresse rivestite e responsabile della sua distribuzione su scala nello Spazio economico europeo:

Glaxo Operations (UK) Ltd
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12,0DJ, UK

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 30 giugno dal Department of Health, Medicines Control Agency (Ministero della Sanità, Agenzia di controllo dei medicinali), Market Towers, 1 Nine Elms lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, UK.

Produttore/i del prodotto finito, EPIVIR soluzione orale e responsabile della sua distribuzione su scala nello Spazio economico europeo:

Glaxo Wellcome Operations
Speke Boulevard, Speke, Liverpool L24 9JD, UK

Autorizzazione di fabbricazione rilasciata il 30 giugno dal Department of Health, Medicines Control Agency (Ministero della Sanità, Agenzia di controllo dei medicinali), Market Towers, 1 Nine Elms lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, UK.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitata non rinnovabile

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il richiedente è stato consultato (lettera del 17 aprile 1996) e si è impegnato a fornire all'EMEA, entro i termini specificati, i risultati degli studi qui di seguito indicati.

1. EPIVIR compresse rivestite

1.1 Riesame annuale

Il rapporto rischi/benefici del medicinale sarà riesaminato annualmente, sulla base dei seguenti dati:

a) aspetti clinici:

- la relazione preliminare e la relazione finale della prova NUCB3007 rispettivamente entro il 30 giugno 1997 ed il 30 settembre1997;
- i risultati dei seguenti studi, condotti in collaborazione con altre case, che prevedono combinazioni con l'EPIVIR, una volta che siano disponibili le relative valutazioni finali (le scadenze possono essere indicate solo per gli studi di cui la Glaxo Wellcome e promotore):

		Promotore dello studio:
RITONAVIR:	NUCB 2019	Glaxo Wellcome/Abbott (giugno 1998)
	ACTG 315	ACTG
	ANRS 053	ANRS
INDINAVIR:	AVANTI II	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	MERCK 035	Merck
	MERCK 039	Merck
	ACTG 320	ACTG
	MERCK 042	Merck
NELFINAVIR (Viracept)	AVANTI III	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	AGOURON 509	Agouron
SAQUINAVIR	NV 15114	Roche
DDI	ICC 002	Inter Company Collaboration
	NUCA 2005	Glaxo Wellcome (dic. 1996)
	ANRS 052	ANRS
D4T	ANRS 057	ANRS
	ANRS 058	ANRS
	ACTG 306	ACTG
DDC	QUATTRO STUDY	UK-MRC
LOVIRIDE:	AVANTI I	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	NUCB 3007	Glaxo Wellcome (sett. 1997)

1.2 **Altri obblighi**

a) aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- completamento, entro il 15 giugno 1996, dei saggi di purezza mediante il controllo di routine dei metalli pesanti e delle ceneri solfatate ovvero giustificazione se le prove non sono svolte su base regolare;
- entro il 15 giugno 1996, risultati globali sull'assorbimento UV a 440 nm;
- entro il 15 giugno 1996, dati supplementari sulla caratterizzazione della sostanza di riferimento usata nei controlli analitici;
- entro il 15 giugno 1996, un metodo di verifica ed una specifica di durata della purezza microbica;
- entro il 15 giugno 1996, un saggio di identificazione del colorante E171 (diossido di titanio) ovvero giustificazione se la prova non è svolta su base regolare;
- entro il 15 giugno 1996, dati sulla dissoluzione con 0,1 M HCl e, se necessario, nuove specifiche;
- entro il 15 giugno 1996, descrizione completa del contenitore ideato per la conservazione del principio attivo;

b) aspetti tossicologici e farmacologici:

- risultati, entro il 15 giugno 1996, di un saggio del micronucleo a dosaggio triplo, atto a studiare i potenziali effetti mutagenici in-vivo del Lamivudine in dose ripetuta.

c) aspetti clinici:

- entro il 31 ottobre 1996, relazione finale sullo studio NUCB 1003 (pazienti con deficit della funzionalità renale);
- entro il 31 ottobre 1996, analisi finale della farmacocinetica nei soggetti degli studi NUCA3001 e NUCA 3002 (ivi compresa l'analisi delle interazioni fra zidovudina e Lamivudine ed un riepilogo della farmacocinetica);
- entro il 31 dicembre 1996, risultati preliminari relativi all'ottimizzazione della dose (studi di farmacocinetica/farmacodinamica con zidovudina).

2. EPIVIR soluzione orale

2.1 Riesame annuale

Il rapporto rischi/benefici del medicinale sarà riesaminato annualmente, sulla base dei seguenti dati:

a) aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- la presentazione, entro il 31 luglio 1997, di una variazione della formulazione che limiti al minimo indispensabile la quantità di etanolo, ottimizzi il pH della soluzione ed elimini l'edetato disodico, a meno che l'uso di quest'ultimo non venga chiaramente giustificato;

b) aspetti clinici:

- la relazione preliminare e la relazione finale della prova NUCB3007 rispettivamente entro il 30 giugno 1997 ed il 30 settembre1997;
- i risultati dei seguenti studi, condotti in collaborazione con altre case, che prevedono combinazioni con l'EPIVIR, una volta che siano disponibili le relative valutazioni finali (le scadenze possono essere indicate solo per gli studi di cui la Glaxo Wellcome è promotore):

		Promotore dello studio:
RITONAVIR:	NUCB 2019	Glaxo Wellcome/Abbott (giugno 1998)
	ACTG 315	ACTG
	ANRS 053	ANRS
INDINAVIR:	AVANTI II	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	MERCK 035	Merck
	MERCK 039	Merck
	ACTG 320	ACTG
	MERCK 042	Merck
NELFINAVIR (Viracept)	AVANTI III	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	AGOURON 509	Agouron
SAQUINAVIR	NV 15114	Roche

DDI	ICC 002	Inter Company Collaboration
	NUCA 2005	Glaxo Wellcome (dic. 1996)
	ANRS 052	ANRS
D4T	ANRS 057	ANRS
	ANRS 058	ANRS
	ACTG 306	ACTG
DDC	QUATTRO STUDY	UK-MRC
LOVIRIDE:	AVANTI I	Glaxo Wellcome (giugno 1998)
	NUCB 3007	Glaxo Wellcome (sett. 1997)

2.2 Altri obblighi

a) aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

- proposta di un adeguato dispositivo di misurazione entro il 30 novembre 1996;
- completamento, entro il 15 giugno 1996, dei saggi di purezza mediante il controllo di routine dei metalli pesanti e delle ceneri solfatate ovvero giustificazione se le prove non sono svolte su base regolare;
- entro il 15 giugno 1996, risultati globali sull'assorbimento UV a 440 nm;
- entro il 15 giugno, 1996, dati supplementari sulla caratterizzazione della sostanza di riferimento usata nei controlli analitici;
- entro il 15 giugno 1996, documentazione supplementare sull'identificazione di routine degli aromatizzanti usati;
- entro il 15 giugno 1996, descrizione completa del contenitore ideato per la conservazione del principio attivo;
- entro il 15 giugno 1996, dati supplementari sulla compatibilità tra l'imballaggio primario e la durata di vita della soluzione;
- entro il 15 giugno 1996, dati supplementari sulla caratterizzazione del prodotto di degradazione;

b) aspetti tossicologici e farmacologici:

- risultati, entro il 15 giugno 1996, di un saggio del micronucleo a dosaggio triplo, atto a studiare i potenziali effetti mutagenici in-vivo del Lamivudine in dose ripetuta;

c) aspetti clinici:

- entro il 31 ottobre 1996, relazione finale sullo studio NUCB 1003 (pazienti con deficit della funzionalità renale);
- entro il 31 ottobre 1996, analisi finale della farmacocinetica nei soggetti degli studi NUCA 3001 e NUCA 3002 (ivi compresa l'analisi delle interazioni fra zidovudina e Lamivudine ed un riepilogo della farmacocinetica);
- entro il 31 dicembre 1996, risultati preliminari relativi all'ottimizzazione della dose (studi di farmacocinetica/farmacodinamica con zidovudina).

Allegato 2.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EPIVI Soluzione orale

Questo Foglio Illustrativo è relativo alla sola forma di presentazione di EPIVIR Soluzione orale. Leggerlo attentamente prima di iniziare la terapia. Il Foglio Illustrativo fornisce le principali informazioni sul farmaco.

Per maggiori informazioni o consigli, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIVIR (lamivudina) Soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA COMPLETA IN PRINCIPIO ATTIVO ED ECCIPIENTI

Principio attivo: lamivudina.
Eccipienti: zucchero (saccarosio 20%), alcool etilico (6%), metile p-idrossibenzoato (E218), propile p-idrossibenzoato (E216), acido citrico anidro, polietilenglicole, disodio edetato, acqua, aromi artificiali di fragola e banana.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

EPIVIR Soluzione orale e fornito in astucci di cartone contenenti un flacone bianco di polietilene, munito di chiusura di sicurezza "a prova di bambino".
Il flacone contiene 240 ml (10 mg/ml) di lamivudina in soluzione per solo impiego orale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

EPIVIR appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati antivirali, usati nel trattamento dell'infezione da Virus della Immunodeficienza Umana (HIV).

5. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL PRODUTTORE

Produttore: Glaxo Wellcome Operations, Speke Boulevard, Speke, Liverpool, L24 9JD, Regno Unito

Titolare dell'A.I.C.: Glaxo Group Ltd, Greenford Road, Greenford, Middlesex, UBS 0NN, Regno Unito

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

EPIVIR è impiegato in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV.
EPIVIR è stato studiato solo in associazione con zidovudina. Informazioni complete sugli effetti clinici non sono ancora disponibili, pur tuttavia un ulteriore studio è in corso.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DI ASSUMERE IL FARMACO

Controindicazioni

Questo farmaco non deve essere impiegato in caso di allergia a EPIVIR, lamivudina o a qualsiasi componente della soluzione orale di EPIVIR.

Speciali precauzioni per l'uso

Valutare l'uso di EPIVIR con il proprio medico curante in caso di malattia renale o se si è avuta o si ha in corso una malattia epatica. In particolare, in caso di malattia epatica cronica dovuta a infezione da epatite B, non si deve interrompere il trattamento senza istruzioni del medico curante, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite.

E' importante che il medico curante sia informato circa ogni sintomo del paziente, anche se questi ritenga che non sia correlato con l'infezione HIV. Ciò in quanto il medico può dover adattare la posologia del farmaco.

Gravidanza ed allattamento

E' necessario informare il medico curante prima di assumere qualsiasi farmaco, compreso EPIVIR, in caso di gravidanza o di probabile gravidanza nel breve periodo, o in caso di allattamento al seno. EPIVIR non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Effetti sulla capacita' di guida e sull'uso di macchinari

E' improbabile che EPIVIR interferisca con la capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, tali effetti non possono essere esclusi completamente. Inoltre la malattia da HIV può compromettere gravemente queste capacità.

Interazioni

E' importante che il medico curante sia a conoscenza di tutte le terapie che il paziente segue, in modo da adottare il miglior trattamento possibile. Il paziente quindi deve informare il medico di tutti i farmaci che assume, compresi: vitamine, rimedi erboristici od omeopatici, anche se acquistati dal paziente stesso. EPIVIR non deve essere somministrato con ganciclovir o foscarnet per via iniettabile.

Speciali avvertenze

Al momento non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'impiego di EPIVIR nei bambini di età inferiore a 12 anni.

EPIVIR non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza.
Si deve tener presente che il trattamento con EPIVIR non riduce il rischio di trasmissione dell'infezione ad altre persone, pertanto il paziente può ancora trasmettere l'infezione da HIV per contatto sessuale o con sangue infetto; è necessario impiegare le precauzioni opportune.
Durante il trattamento con EPIVIR o con qualsiasi altra terapia per la malattia da HIV, si può continuare a sviluppare infezioni concomitanti ed altre complicanze dell'infezione HIV; pertanto il paziente deve rimanere sotto il regolare controllo del proprio medico curante.

Poiché questo farmaco favorisce il controllo della malattia ma non la cura, è necessario assumerlo ogni giorno. Non sospendere la terapia, senza prima avere parlato con il proprio medico.

Questo farmaco contiene una piccola quantità di alcool.

Il paziente diabetico deve tenere presente che ciascuna dose (150 mg=15 ml) contiene 3 g di zucchero.

A causa del contenuto di zucchero, inoltre, si raccomanda una regolare pulizia dei denti per evitare l'insorgenza di carie dentarie.

8. POSOLOGIA E ISTRUZIONI PER L'USO CORRETTO

Assumere il farmaco secondo le istruzioni ricevute dal medico. Sulla etichetta del farmaco può essere riportata la posologia. Se non lo fosse, o in caso di dubbio, consultare il proprio medico o farmacista.

La posologia abituale è di 15 ml (150 mg) 2 volte al giorno, preferibilmente non con un pasto.

Può essere necessario modificare la dose in pazienti con problemi renali: seguire in tal caso le istruzioni del proprio medico.

Condotta da seguire in caso di sovradosaggio

E' improbabile che l'assunzione di una dose eccessiva del farmaco possa causare problemi gravi. Tuttavia deve essere informato il proprio medico curante e il proprio farmacista, o si deve ricorrere al pronto soccorso del più vicino ospedale per eventuali consigli.

Condotta da seguire in caso sia stata omessa una dose

Qualora si sia dimenticata una dose, assumerla appena lo si ricordi, proseguendo quindi la terapia.

9. EFFETTI INDESIDERATI

Come per altri farmaci, alcuni pazienti possono presentare effetti indesiderati dovuti a EPIVIR. Durante il trattamento della malattia da HIV, con EPIVIR da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati effetti indesiderati. In molti casi non é chiaro se siano correlati a EPIVIR o alla malattia.
Alcuni pazienti possono essere allergici ai farmaci. interrompere immediatamente l'assunzione del farmaco e rivolgersi al proprio medico curante se compaiono i seguenti sintomi immediatamente dopo l'assunzione di EPIVIR:

- crampi molto forti allo stomaco, con nausea e vomito, che possono essere dovuti ad una condizione denominata pancreatite.
- Respiro affannoso improvviso e dolore toracico o senso di costrizione toracica.
- Gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra.
- Arrossamento della pelle o orticaria diffusa in qualsiasi parte del corpo.

Consultare il proprio medico alla prima visita prevista, se compare uno dei seguenti effetti indesiderati:

- mal di testa, nausea, vomito, diarrea, arrossamento della pelle, affaticamento o generale sensazione di malessere.
- Intorpidimento, sensazione di formicolio o sensazione di debolezza agli arti.

Altri effetti indesiderati sono:

- insonnia, tosse, sintomatologia nasale, dolori muscolari e articolari, diminuizione di alcuni tipi di cellule del sangue (compresi i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine) ed aumento di alcuni enzimi del fegato.

Informare sempre il proprio medico o farmacista riguardo ogni effetto indesiderato, anche se non compreso in questo Foglio Illustrativo.

In caso di comparsa di altri sintomi non comprensibili da parte del paziente, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

10. PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sul flacone e sulla confezione esterna.

Conservazione del farmaco

Come per tutti gli altri farmaci, tenere EPIVIR fuori della portata dei bambini.

Conservare EPIVIR Soluzione orale tra 2 e 25 °C.
Non utilizzare dopo 1 mese dalla prima apertura.

11. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE

2 dicembre 1996

Da ricordare

Questo farmaco è per il paziente per il quale è prescritto. Non deve essere assunto da altri, in quanto può risultare ad essi dannoso, anche se presentano i medesimi sintomi.

Questo Foglio Illustrativo non fornisce tutte le informazioni riguardanti il farmaco. Per qualsiasi richiesta di chiarimenti o dubbio, rivolgersi al proprio medico o farmacista.
Non gettare questo Foglio Illustrativo finché non sia stato terminato il farmaco, poichè si potrebbe presentare la necessità di consultarlo ancora.

Per qualsiasi informazione relativa a questo prodotto, prego contattare il locale rappresentante del Titolare dell'Immissione in Commercio:

Belgique/ België	Boulevard du triomphe 172 Triomflaan 1160 Bruxelles/Brussel	02/676.57.11
Danmark	Nykær 68 DK2605 Brøndby	36 75 90 00
Deutschland	Industriestraße 32 - 36 23843 Bad Oldesloe	040 415 230
Eire	PO Box No. 700 Grange Road Rathfarnham Dublin 16	(01) 298 4733
Ελλας	Λεωφ. Κηφισιας 266 152 32 Χαλ□νδρι	6882100-200-300
España	Parque Tecnológico de Madrid c/ Dr. Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid	91 80 70 30 1

France	43 rue Vineuse 75764 Paris Cedex 16	(1) 47 55 33 00
Italia	Via Alessandro Fleming, 2 37100 Verona	045 9218111
Luxembourg	Boulevard du triomphe 172 1160 Bruxelles Belgique	+ 32 2 676 57 11
Nederland	Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist	030 - 6938100
Osterreich	Albert Schweitzer -Gaße 6 A-1140 Wien	0222 97075-0
Portugal	R. Dr. António Loureiro Borges, N°3 Arquiparque - Miraflores 1495 Algés	01 4129500
Sverige	Box 263 S-431 23 Mölndal	031 670900
Suomi/Finland	PL 32/PB 32 02171 Espoo/02171 Esbo	90 5024240
United Kingdom	Stockley Park Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	0181 990 9000

97A6078

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Epivir Lamivudina»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1079 del 15 aprile 1997, notificata alla Repubblica italiana il 20 aprile 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 9 maggio 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Epivir Lamivudina» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/96/015/002) è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della predetta decisione;

b) l'allegato III (etichettatura e foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato 2 della predetta decisione.

ALLEGATO 1.

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

EPIVIR

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPIVIR contiene 10 mg/ml di lamivudina in una soluzione contenente il 20% (p/v) di saccarosio e il 6% (v/v) di alcool etilico, e conservanti (metil paraidrossibenzoato e propil paraidrossibenzoato).

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EPIVIR in associazione con altri farmaci antiretrovirali e indicato nel trattamento di adulti e bambini di età superiore ai 12 anni con infezione da HIV ed immunodeficienza progressiva (conta $CD4^{+} \leq 500$ cellule/mm^3).

EPIVIR non è raccomandato per l'impiego in monoterapia. Solo l'associazione con zidovudina è ampiamente documentata in termini di sicurezza ed efficacia. Sono in corso studi in associazione con altri antiretrovirali.

L'associazione della lamivudina con la zidovudina riduce la carica virale HIV1 ed incrementa la conta CD4^{+}. Una meta-analisi dei risultati clinici degli studi di confronto di fase II mostra che la lamivudina in associazione con zidovudina rallenta la progressione della malattia. E' in corso uno studio volto a confermare gli effetti sulla progressione dell'AIDS e sulla sopravvivenza.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini di età superiore ai 12 anni:

La dose raccomandata di EPIVIR è di 150 mg (15 ml) due volte al giorno.

EPIVIR è disponibile anche nella formulazione compresse.

Generalmente EPIVIR non deve essere assunto con il cibo. L'assunzione con il cibo riduce la C_{max} in modo considerevole, ma non altera l'area sotto la curva (AUC) (vedi 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Quindi l'assunzione con il cibo potrebbe essere presa in considerazione quando ciò sia richiesto per motivi clinici.

La terapia deve essere iniziata da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Insufficienza Renale:
Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, i livelli di lamivudina sono aumentati a causa della ridotta clearance. Pertanto la dose deve essere modificata, usando la formulazione di EPIVIR in soluzione orale, nei pazienti con clearance della creatinina che diminuisca al di sotto di 30 ml/min (vedi tabella).

Posologia Raccomandata

Funzionalità renale (clearance della creatinina, Clcr) (ml/min)	Prima dose	Dose di mantenimento
Clcr ≥ 50	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) due volte al dì
50 > Clcr ≥ 30	150 mg (15 ml)	150 mg (15 ml) una volta al dì
30 > Clcr ≥ 15	150 mg (15 ml)	100 mg (10 ml) una volta al dì
15 > Clcr ≥ 5	150 mg (15 ml)	50 mg (5 ml) una volta al dì
5 > Clcr	50 mg (5 ml)	25 mg (2,5 ml) una volta al dì

Insufficienza Epatica:
E' in corso di studio l'influenza dell'insufficienza epatica sui livelli di lamivudina (AUC). La clearance della lamivudina è in gran parte renale. Sulla base dei dati preliminari di sicurezza non si rende necessaria alcuna modifica posologica.

4.3 Controindicazioni

L'uso di EPIVIR è controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso la lamivudina o altri componenti della preparazione.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali:
EPIVIR non è raccomandato per l'impiego in monoterapia.

Sono stati osservati rari casi di pancreatite. Tuttavia non e chiaro se tali casi siano dovuti al trattamento con il farmaco ovvero alla patologia di base da HIV. Il trattamento con EPIVIR deve essere sospeso immediatamente se compaiono segni clinici, sintomi o anomalie nei dati di laboratorio che possano essere suggestivi di pancreatite.

I dati relativi all'impiego di EPIVIR nei bambini di età inferiore ai 12 anni sono insufficienti.

La somministrazione di EPIVIR durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento).

I pazienti in terapia con EPIVIR, o con altri farmaci antiretrovirali, possono ugualmente essere soggetti ad infezioni opportunistiche o ad altre complicazioni da infezione HIV, pertanto devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte di medici con esperienza nel trattamento di pazienti con patologie HIV-correlate.

I pazienti devono essere informati che la terapia antiretrovirale attualmente in uso, compresa quella con EPIVIR, non ha dimostrato di essere in grado di prevenire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri soggetti nel corso di contatti sessuali o attraverso il sangue infetto. Pertanto devono continuare ad essere impiegate adeguate precauzioni

Speciali precauzioni per l'uso:
Nei pazienti con insufficienza renale moderata-grave, l'emivita plasmatica terminale della lamivudina è aumentata a causa della riduzione della clearance. La dose pertanto deve essere opportunamente modificata (vedi posologia nell'insufficienza renale, nella sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

EPIVIR deve essere usato con cautela nei pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata, dovuta ad infezione cronica da epatite B, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite al termine del trattamento.

Il paziente diabetico deve tenere presente che ciascuna dose (150 mg = 15 ml) contiene 3 g di saccarosio.

I pazienti devono essere informati che questo farmaco contiene alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

La probabilità di interazioni metaboliche è bassa a causa del limitato metabolismo e del basso legame con le proteine plasmatiche e della clearance renale pressoché completa.

E' stato osservato un lieve aumento della C_{max} (28%) della zidovudina quando somministrata in associazione alla lamivudina, tuttavia l'esposizione complessiva (AUC) non risulta alterata in modo significativo. La zidovudina non ha effetti sulla farmacocinetica della lamivudina (vedi sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

Deve essere tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con altri farmaci somministrati in concomitanza, particolarmente quando la via di eliminazione principale è la secrezione renale attiva, per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici, come ad esempio con trimethoprim. Altri farmaci (per es. ranitidina, cimetidina) sono eliminati solo in parte per mezzo di questo sistema e non hanno mostrato di interagire con la lamivudina. Gli analoghi dei nucleosidi (per es. didanosina e zalcitabina), come la zidovudina, non sono eliminati tramite questo sistema ed è improbabile che interagiscano con la lamivudina.

La somministrazione di dosi profilattiche di co-trimoxazolo, determina un aumento del 40% nella esposizione alla lamivudina, dovuto al componente trimethoprim; il componente sulfametossazolo non interagisce. Tuttavia, nessuna modifica posologica della lamivudina e necessaria, a meno che il paziente non abbia insufficienza renale (vedi sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). Quando e giustificata tale somministrazione concomitante, il paziente deve essere monitorato clinicamente. Deve essere evitata la somministrazione di EPIVIR in concomitanza con alte dosi di co-trimoxazolo per il trattamento della polmonite da Pneumocystis carinii (PCP) e della toxoplasmosi. La lamivudina non ha effetti sulla farmacocinetica del co-trimoxazolo.

Poichè il metabolismo della lamivudina non implica il CYP3A, sono improbabili interazioni con farmaci metabolizzati per mezzo di questo sistema (per es. proteasi inibitori).

La somministrazione di lamivudina in concomitanza con ganciclovir o foscarnet per via endovenosa non è raccomandata fino a che ulteriori informazioni non siano disponibili.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza:
La sicurezza dell'impiego della lamivudina in gravidanza non e stata stabilita. Gli studi sulla riproduzione negli animali non hanno mostrato evidenze di teratogenicità, nè alcun effetto sulla fertilità nel maschio e nella femmina. Quando somministrata a coniglie gravide, a livelli di esposizione comparabili a quelli raggiunti nell'uomo, la lamivudina induce una letalità precoce per l'embrione. La lamivudina nell'animale passa attraverso la placenta, ma non esiste alcun dato relativo al passaggio nella placenta umana.

Sebbene gli studi sulla riproduzione negli animali non siano sempre predittivi della risposta nell'uomo, la sommistrazione durante i primi 3 mesi di gravidanza non è raccomandata (vedi 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego).

Allattamento:
Uno studio condotto in femmine di ratto durante l'allattamento ha mostrato che, a seguito di somministrazione orale, la lamivudina era concentrata quattro volte ed escreta nel latte. Non è noto se la lamivudina sia escreta nel latte materno umano. Poichè il farmaco può passare nel latte materno si raccomanda che le madri in terapia con EPIVIR non allattino al seno i loro bambini. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati condotti studi volti a determinare gli effetti della lamivudina sulla capacità di guida o sull'uso di macchinari. Comunque un effetto negativo su tali attività non puo desumersi dalle caratteristiche farmacologiche della molecola. Tuttavia quando si prende in considerazione la capacità di guida, o l'uso di macchine, deve essere tenuto presente lo stato clinico del paziente, nonchè il profilo di tollerabilità di EPIVIR.

4.8 Effetti indesiderati

Durante trattamento della malattia da HIV con EPIVIR, da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati eventi indesiderati. Per molti di essi non è possibile definire se siano farmaco-correlati o se siano dovuti al decorso della malattia di base.

Gli eventi indesiderati che sono stati comunemente riportati sono cefalea, malessere, affaticamento, nausea, diarrea, vomito, dolore o crampi addominali, insonnia, tosse, sintomatologia nasale e dolore dei muscoli scheletrici.

Sono stati riportati casi di pancreatite e di neuropatia periferica (o parestesia), anche se non e stata notata alcuna relazione con il dosaggio di EPIVIR.

Sono comparse, in associazione con zidovudina, neutropenia ed anemia (entrambe occasionalmente gravi). Sono stati riportati trombocitopenia, transitorio aumento degli enzimi epatici (AST, ALT) ed aumento dell'amilasi sierica.

4.9 Sovradosaggio

La somministrazione della lamivudina a dosaggi particolarmente elevati negli studi di tossicità acuta nell'animale non ha dato origine ad alcuna tossicità d'organo. I dati disponibili sulle conseguenze del sovradosaggio acuto per via orale nell'uomo sono limitati. Non vi sono stati decessi e i pazienti si sono ristabiliti. Non è stato identificato alcun segno o sintomo specifico a seguito di sovradosaggio.

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere monitorato e sottoposto ad adeguato trattamento standard di supporto. L'emodialisi continua, sebbene non sia stata studiata, può essere usata nel trattamento del sovradosaggio in quanto la lamivudina è dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico - analogo dei nucleosidi, codice ATC: J05A B10.

La lamivudina è un analogo dei nucleosidi. La lamivudina è metabolizzata all'interno delle cellule a lamivudina 5'-trifosfato, il suo meccanismo d'azione principale è basato sull'interruzione della catena nucleotidica durante la trascrizione inversa dell'HIV. Il trifosfato ha una attività inibitoria selettiva verso la replicazione dell'HIV-1 e dell'HIV-2 *in vitro*, ed è anche attivo verso ceppi di HIV zidovudina-resistenti, isolati clinicamente.

La relazione tra la sensibilità *in vitro* dell'HIV alla lamivudina e la risposta clinica alla terapia, non e stata ancora stabilita. I test di sensibilità *in vitro* non sono stati standardizzati e i risultati possono variare in base a fattori relativi al metodo.

E' stata riportata una ridotta sensibilità *in vitro* alla lamivudina in ceppi di HIV isolati da pazienti che avevano ricevuto terapia con EPIVIR.

La lamivudina si è dimostrata essere altamente attiva in modo sinergico con zidovudina, inibendo la replicazione dell'HIV in colture cellulari.

Studi *in vitro* dimostrano che ceppi di virus zidovudina-resistenti possono divenire zidovudina-sensibili quando acquisiscono simultaneamente resistenza alla lamivudina. Inoltre *in vivo* si è evidenziato che la lamivudina associata con zidovudina ritarda la comparsa di ceppi zidovudina-resistenti in soggetti non sottoposti in precedenza a terapie anti-retrovirali.

La lamivudina, *in vitro*, dimostra bassa citotossicità nei confronti dei linfociti del sangue periferico e delle linee cellulari di linfociti e di monociti - macrofagi, nonchè di svariate cellule staminali nel midollo osseo. Pertanto la lamivudina possiede, *in vitro*, un elevato indice terapeutico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
La lamivudina è ben assorbita a livello intestinale, e la biodisponibilità della lamivudina orale negli adulti è normalmente tra l'80 e l'85%. A seguito di somministrazione orale, il tempo di picco (t_{max}) medio della concentrazione sierica massima (C_{max}) è di circa 1 ora. A dosi terapeutiche, cioè 4 mg/kg/die (in due dosi ogni 12 ore), la C_{max} è dell'ordine di 1,5-1,9g/ml.

La somministrazione della lamivudina in concomitanza con il cibo determina un ritardo del t_{max} e una diminuizione del C_{max} (ridotto del 47%). Tuttavia la biodisponibilità della lamivudina (basata sulla AUC) non ne è influenzata.

La somministrazione di lamivudina in associazione con zidovudina, determina un aumento del 13% nella esposizione alla zidovudina e un aumento del 28% nei livelli plasmatici di picco. Questo dato non viene ritenuto significativo per la sicurezza del paziente e pertanto non e necessario alcun adattamento posologico.

Distribuzione
Il volume di distribuzione medio, risultato dagli studi per via endovenosa, e di 1,3 litri/kg. L'emivita di eliminazione osservata è di 5-7 ore. La clearance sistemica media della lamivudina è circa 0,32 l/ora/kg: la clearance renale è predominante (>70%) ed avviene per mezzo del sistema di trasporto dei cationi organici.

La lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'ambito delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le principali proteine plasmatiche (<16%-36% con l'albumina sierica in studi *in vitro*).

Dati limitati mostrano che la lamivudina penetra nel sistema nervoso centrale e raggiunge il liquido cerebrospinale. In media il rapporto tra la concentrazione della lamivudina nel liquor e nel siero, dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, è di circa 0,12. Non è nota la reale entità di tale passaggio ne il rapporto con una eventuale efficacia clinica.

Metabolismo
La lamivudina viene escreta, immodificata, principalmente per via renale. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%) e del ridotto legame con le proteine plasmatiche, e bassa la probabilità di interazioni metaboliche di altri farmaci con la lamivudina.

Eliminazione
Studi in pazienti con insufficienza renale dimostrano che l'eliminazione della lamivudina e influenzata dalla alterata funzionalità renale. Il regime posologico raccomandato per i pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 50 ml/min e riportato nella sezione Posologia (vedi sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

L'interazione con trimethoprim, un costituente del co-trimoxazolo, causa un aumento del 40% della esposizione alla lamivudina, somministrata alle dosi terapeutiche. Ciò non richiede alcuna modifica posologica, a meno che il paziente non presenti anche insufficienza renale (vedi sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere e modifiche posologiche nell'insufficienza renale, sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). La somministrazione di co-trimoxazolo con EPIVIR in pazienti con insufficienza renale deve essere attentamente valutata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità nell'animale, la somministrazione di lamivudina ad alte dosi non e stata associata ad alcuna rilevante tossicità d'organo. Alle dosi più elevate, sono stati osser
vati effetti minori sugli indicatori della funzionalità epatica e renale, oltre che occasionali riduzioni nel peso del fegato. Gli effetti clinicamente rilevanti comparsi sono stati la riduzione nella conta eritrocitaria e la neutropenia.

La lamivudina non si e dimostrata mutagena nei test sui batteri ma, come molti analoghi dei nucleosidi, ha presentato attività in un test citogenetico *in vitro* e nel test sul linfoma del topo. La lamivudina non è genotossica *in vivo* a dosi che inducono concentrazioni plasmatiche circa 30-40 volte più alte dei livelli plasmatici previsti in ambito clinico. Poichè l'attività mutagena *in vitro* della lamivudina non e stata confermata dai test *in vivo*, ne consegue che lamivudina non dovrebbe rappresentare un rischio genotossico per i pazienti in trattamento.

Sono in corso studi a lungo termine di carcinogenesi nell'animale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio PhEur (20% p/v)
Alcool etilico BP (6% v/v)
Metile p-idrossibenzoato PhEur (E 218)
Propile p-idrossibenzoato PhEur (E 216)
Acido citrico anidro PhEur
Glicole propilenico PhEur
Disodio edetato PhEur
Aroma artificiale di fragola
Aroma artificiale di banana
Acqua depurata PhEur.

6.2 Incompatibilità

Non riportate.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare tra 2 e 25°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Astuccio contenente 240 ml di lamivudina (10 mg/ml) in un flacone bianco di polietilene ad alta densità (HDPE) munito di chiusura di sicurezza a prova di bambino. Alla confezione sono annessi una siringa dosatore in polipropilene da 10 ml per uso orale ed un adattatore in polietilene.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

La siringa dosatore per uso orale viene fornita per dosare in modo accurato la quantità prescritta di soluzione orale. Le istruzioni per l'uso sono annesse alla confezione.

Non utilizzare la soluzione orale dopo un mese dalla prima apertura.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
Greenford Road
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/015/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

08-1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO 2.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Testo proposto per l'astuccio di EPIVIR (lamivudina) Soluzione orale

Descrizione: astuccio standard anticontraffazione contenente 240 ml di EPIVIR soluzione orale (10 mg/ml) in un flacone bianco di polietilene ad alta densità ed un foglio istruzioni. La confezione contiene una siringa dosatore in polipropilene da 10 ml per uso orale, un adattatore in polietilene ed il foglio istruzioni.

Astuccio esterno:
EPIVIR soluzione orale
Lamivudina

Un flacone contiene
240 ml di lamivudina (10 mg/ml)

Prima dell'uso leggere l'istruzione interna

Usare esclusivamente secondo le indicazioni del medico
Per uso orale

Tenere tutti i medicinali fuori della portata dei bambini

Il prodotto contiene anche
zucchero (saccarosio), alcool (etanolo) 6%, conservanti: metile p-idrossibenzoato (E218) e propile p-idrossibenzoato (E216)

Conservare tra 2 e 25°C.
Non utilizzare dopo 1 mese dalla prima apertura

A.I.C. n. ....

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto n. e data di scadenza

Etichetta interna:

EPIVIR soluzione orale
Lamivudina

Un flacone contiene
240 ml di lamivudina (10 mg/ml)

Il prodotto contiene anche
zucchero (saccarosio), alcool (etanolo) 6%, conservanti: metile p-idrossibenzoato (E218) e propile p-idrossibenzoato (E216)

Usare esclusivamente secondo le indicazioni del medico
Per uso orale

Tenere tutti i medicinali fuori della portata dei bambini

Conservare tra 2 e 25°C.
Non utilizzare dopo 1 mese dalla prima apertura

A.I.C. n. ....

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Regno Unito

Specialità medicinale soggetta a prescrizione medica

Lotto n. e data di scadenza

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

EPIVIR
Soluzione orale

Questo Foglio Illustrativo è relativo alla sola forma di presentazione di EPIVIR Soluzione orale. Leggerlo attentamente prima di iniziare la terapia. Il Foglio Illustrativo fornisce le principali informazioni sul farmaco.

Per maggiori informazioni o consigli, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EPIVIR (lamivudina) Soluzione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA COMPLETA IN PRINCIPIO ATTIVO ED ECCIPIENTI

Principio attivo: lamivudina.
Eccipienti: zucchero (saccarosio 20%), alcool etilico (6%), metile p-idrossibenzoato (E218), propile p-idrossibenzoato (E216), acido citrico anidro, glicole propilenico, disodio edetato, acqua, aromi artificiali di fragola e banana.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

EPIVIR Soluzione orale è fornito in astucci di cartone contenenti un flacone bianco di polietilene, munito di chiusura di sicurezza "a prova di bambino".
Il flacone contiene 240 ml (10 mg/ml) di lamivudina in soluzione per solo impiego orale.

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

EPIVIR appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati antivirali, usati nel trattamento dell'infezione da Virus della Immunodeficienza Umana (HIV).

5. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL PRODUTTORE

Produttore:
Glaxo Wellcome Operations
Speke Boulevard, Speke
Liverpool, L24 9JD
Regno Unito.

Titolare dell'A.I.C.:
Glaxo Group Ltd
Greenford Road, Greenford
Middlesex, UB6 0NN
Regno Unito.

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

EPIVIR è impiegato in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV.

EPIVIR è stato studiato solo in associazione con zidovudina. Informazioni complete sugli effetti clinici non sono ancora disponibili, pur tuttavia un ulteriore studio è in corso.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DI ASSUMERE IL FARMACO

Controindicazioni

Questo farmaco non deve essere impiegato in caso di allergia a EPIVIR, lamivudina o a qualsiasi componente della soluzione orale di EPIVIR.

Speciali precauzioni per l'uso

Valutare l'uso di EPIVIR con il proprio medico curante in caso di malattia renale o se si è avuta o si ha in corso una malattia epatica. In particolare, in caso di malattia epatica cronica dovuta a infezione da epatite B, non si deve interrompere il trattamento senza istruzioni del medico curante, in quanto esiste un rischio limitato di riacutizzazione dell'epatite.

E' importante che il medico curante sia informato circa ogni sintomo del paziente, anche se questi ritenga che non sia correlato con l'infezione HIV. Ciò in quanto il medico può dover adattare la posologia del farmaco.

Gravidanza ed allattamento

E' necessario informare il medico curante prima di assumere qualsiasi farmaco, compreso EPIVIR, in caso di gravidanza accertata o presunta, o in caso di allattamento al seno. EPIVIR non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza. Alcuni esperti raccomandano che le donne con infezione da HIV in nessun caso allattino al seno i loro bambini, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Effetti sulla capacita' di guida e sull'uso di macchinari

E' improbabile che EPIVIR interferisca con la capacità di guidare o di usare macchinari. Tuttavia, tali effetti non possono essere esclusi completamente. Inoltre la malattia da HIV può compromettere gravemente queste capacità.

Interazioni

E' importante che il medico curante sia a conoscenza di tutte le terapie che il paziente segue, in modo da adottare il miglior trattamento possibile. Il paziente quindi deve informare il medico di tutti i farmaci che assume, compresi: vitamine, rimedi erboristici od omeopatici, anche se acquistati dal paziente stesso. EPIVIR non deve essere somministrato con ganciclovir o foscarnet per via iniettabile.

Speciali avvertenze

Al momento non vi sono dati sufficienti per raccomandare l'impiego di EPIVIR nei bambini di età inferiore a 12 anni.

EPIVIR non deve essere assunto durante i primi 3 mesi di gravidanza.

Si deve tener presente che il trattamento con EPIVIR non riduce il rischio di trasmissione dell'infezione ad altre persone, pertanto il paziente può ancora trasmettere l'infezione da HIV per contatto sessuale o con sangue infetto; è necessario impiegare le precauzioni opportune.

Durante il trattamento con EPIVIR o con qualsiasi altra terapia per la malattia da HIV, si può continuare a sviluppare infezioni concomitanti ed altre complicanze dell'infezione HIV; pertanto il paziente deve rimanere sotto il regolare controllo del proprio medico curante.

Poiché questo farmaco favorisce il controllo della malattia ma non la cura, è necessario assumerlo ogni giorno. Non sospendere la terapia, senza prima avere parlato con il proprio medico.

Questo farmaco contiene una piccola quantità di alcool.

Il paziente diabetico deve tenere presente che ciascuna dose (150 mg=15 ml) contiene 3 g di zucchero.

A causa del contenuto di zucchero, inoltre, si raccomanda una regolare pulizia dei denti per evitare l'insorgenza di carie dentarie.

8. POSOLOGIA E ISTRUZIONI PER L'USO CORRETTO

Assumere il farmaco secondo le istruzioni ricevute dal medico. Sulla etichetta del farmaco puo essere riportata la posologia. Se non lo fosse, o in caso di dubbio, consultare il proprio medico o farmacista.

La posologia abituale è di 15 ml (150 mg) 2 volte al giorno, preferibilmente non con un pasto.

Utilizzare la siringa dosatore per uso orale annessa alla confezione per dosare la quantità in modo accurato.

1. Rimuovere il tappo del flacone
2. Tenere saldamente il flacone ed inserire l'adattatore in plastica all'estremità superiore del flacone stesso
3. Inserire saldamente la siringa nell'adattatore
4. Capovolgere il flacone
5. Tirare lo stantuffo della siringa fino ad ottenere la dose desiderata
6. Riportare il flacone in posizione verticale e togliere la siringa dall'adattatore
7. Rimettere il tappo e avvitare bene
8. Somministrare la dose posizionando l'estremità superiore della siringa nella bocca verso la parte interna della guancia. Premere lentamente lo stantuffo, lasciando il tempo necessario per consentire la deglutizione della dose. Iniettare violentemente la dose in gola puo provocare soffocamento
9. Dopo l'uso non lasciare la siringa nel flacone, e lavarla accuratamente con acqua

Può essere necessario modificare la dose in pazienti con problemi renali: seguire in tal caso le istruzioni del proprio medico.

Condotta da seguire in caso di sovradosaggio

E' improbabile che l'assunzione di una dose eccessiva del farmaco possa causare problemi gravi. Tuttavia deve essere informato il proprio medico curante e il proprio farmacista, o si deve ricorrere al pronto soccorso del più vicino ospedale per eventuali consigli.

Condotta da seguire in caso sia stata omessa una dose

Qualora si sia dimenticata una dose, assumerla appena lo si ricordi, proseguendo quindi la terapia.

9. EFFETTI INDESIDERATI

Come per altri farmaci, alcuni pazienti possono presentare effetti indesiderati dovuti a EPIVIR. Durante il trattamento della malattia da HIV, con EPIVIR da solo o in associazione con zidovudina, sono stati riportati effetti indesiderati. In molti casi non é chiaro se siano correlati a EPIVIR o alla malattia.

Alcuni pazienti possono essere allergici ai farmaci. INTERROMPERE immediatamente l'assunzione del farmaco e rivolgersi al proprio medico curante se compaiono i seguenti sintomi immediatamente dopo l'assunzione di EPIVIR:

Crampi molto forti allo stomaco, con nausea e vomito, che possono essere dovuti ad una condizione denominata pancreatite.
Respiro affannoso improvviso e dolore toracico o senso di costrizione toracica.
Gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra.
Arrossamento della pelle o orticaria diffusa in qualsiasi parte del corpo.
Consultare il proprio medico alla prima visita prevista, se compare uno dei seguenti effetti indesiderati:

Mal di testa, nausea, vomito, diarrea, arrossamento della pelle, affaticamento o generale sensazione di malessere.
Intorpidimento, sensazione di formicolio o sensazione di debolezza agli arti.

Altri effetti indesiderati sono:
Insonnia, tosse, sintomatologia nasale, dolori muscolari e articolari, diminuizione di alcuni tipi di cellule del sangue (compresi i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine) ed aumento di alcuni enzimi del fegato.

Informare sempre il proprio medico o farmacista riguardo ogni effetto indesiderato, anche se non compreso in questo Foglio Illustrativo.

In caso di comparsa di altri sintomi non comprensibili da parte del paziente, rivolgersi al proprio medico o farmacista.

10. PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non assumere il farmaco dopo la data di scadenza indicata sul flacone e sulla confezione esterna.

Conservazione del farmaco

Come per tutti gli altri farmaci, tenere EPIVIR fuori della portata dei bambini.

Conservare EPIVIR Soluzione orale tra 2 e 25 °C.
Non utilizzare dopo un mese dalla prima apertura.

11. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

08-1996

Da ricordare

Questo farmaco è per il paziente per il quale è prescritto. Non deve essere assunto da altri, in quanto può risultare ad essi dannoso, anche se presentano i medesimi sintomi.

Questo Foglio Illustrativo non fornisce tutte le informazioni riguardanti il farmaco. Per qualsiasi richiesta di chiarimenti o dubbio, rivolgersi al proprio medico o farmacista.
Non gettare questo Foglio Illustrativo finché non sia stato terminato il farmaco, poichè si potrebbe presentare la necessità di consultarlo ancora.

Per qualsiasi informazione relativa a questo prodotto, prego contattare il locale rappresentante del Titolare dell'Immissione in Commercio:

Belgique/ België	Glaxo Wellcome S.A./N.V.	Boulevard du Triomphe 172 Triomflaan 1160 Bruxelles/Brussel	02/676.57.11
Danmark	Glaxo Wellcome a/s	Nykær 68 DK2605 Brøndby	36 75 90 00
Deutschland	Glaxo Wellcome GmbH & Co.	Industriestraße 32 - 36 23843 Bad Oldesloe	040 415 230
Eire	Glaxo Wellcome Ltd	PO Box No. 700 Grange Road Rathfarnham Dublin 16	(01) 298 4733
Ελλάς	Glaxo Wellcome A.E.B.E.	Λεωφ. Κηφησιάς 266 152 32 Χαλάνδρι	6882100-200-300
España	Glaxo Wellcome S.A.	Parque Tecnológico de Madrid c/ Dr. Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid	91 80 70 30 1
France	Laboratoire Glaxo Wellcome	43 rue Vineuse 75764 Paris Cedex 16	(1) 47 55 33 00
Italia	Glaxo Wellcome S.p.A.	Via Alessandro Fleming, 2 37100 Verona	045 9218111
Luxembourg	Glaxo Wellcome S.A.	Boulevard du triomphe 172 1160 Bruxelles Belgique	+ 32 2 676 57 11
Nederland	Glaxo Wellcome B.V.	Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist	030 - 6938100

Osterreich	Glaxo Wellcome Pharma GmbH	Albert Schweitzer -Gaße 6 A-1140 Wien	0222 97075-0
Portugal	Glaxo Wellcome Farmacêutica Lda	R. Dr. António Loureiro Borges, N°3 Arquiparque - Miraflores 1495 Algés	01 4129500
Sverige	Glaxo Wellcome AB	Box 263 S-431 23 Mölndal	031 670900
Suomi/ Finland	Glaxo Wellcome Oy	PL 32/PB 32 02171 Espoo/02171 Esbo	09 5024240
United Kingdom	Glaxo Wellcome UK Ltd	Stockley Park Uxbridge Middlesex UB11 1BT UK	0181 990 9000

97A6110

Modificazioni all'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Taxotere - Docetaxel»

Con decisione della Commissione europea n. C (97) 1424 del 22 maggio 1997, notificata alla Repubblica italiana il 26 maggio 1997, pervenuta a questa amministrazione in data 20 giugno 1997, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «Taxotere - Docetaxel» (iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri EU/1/95/002/001-002) e stata così modificata:

a) l'allegato II (autorizzazione di fabbricazione e condizioni dell'autorizzazione all'immissione sul mercato) è sostituito dall'allegato alla predetta decisione.

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE E OBBLIGHI SPECIFICI CHE DEVONO ESSERE ASSOLTI DAL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione

Rhône Poulenc Rorer, Rainham Road South, Dagenham, Essex RM10 7XS England

Autorizzazione rilasciata dal Department of Health, Medicines Control Agency Market Towers, Nine Elms Lane, London SW8 5NQ, UK, il 5 giugno 1995.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa non rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire entro i termini specificati il seguente programma di studi, i cui risultati costituiranno la base della rivalutazione annuale del rapporto beneficio/rischio.

ASPETTI CLINICI

<u>Studi per la conferma del rapporto beneficio/rischio</u>

Sono in corso tre studi della fase III con monoterapia al Taxotere alla dose raccomandata di 100 mg/m^2, con diversi comparatori:

- Studio TAX 303 (taxotere/dossorubicina):
  Rapporto finale da presentare il 30 novembre 1997

- Studio TAX 304 (taxotere/mitomicina + vinblastina) :
  Rapporto finale da presentare entro il 30 novembre 1997

- Studio TAX 311 (taxotere/paclitaxel) :
  Rapporto finale da presentare il 30 giugno 1998

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale AVONEX (Interferone beta - 1a) autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/97/033/001 Avonex - 30 (6 milioni di UI) - Polvere e solvente per soluzione iniettabile - 4 fiale di vetro monodose da 3 ml - intramuscolare. Titolare A.I.C.: Biogen France S.A. 55, Avenue de Champs Pierreux - 92012 Nanterre Cedex Francia (Decreto UAC/C/N. 17/1997).

IL DIRIGENTE

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 29 luglio 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 13 marzo 1997 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana il 17 marzo 1997, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Avonex - Interferone beta 1a, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del Regolamento CEE 2309/93;

Vista la domanda con la quale la ditta chiede la classificazione ai fini della rimborsabilità e la fissazione del prezzo al pubblico;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della Direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della Sanità a norma dell'art. 1, lett. H) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1 comma 41 della legge 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del Regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonchè alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Avonex - interferone beta 1a;

Visto il parere della Commissione unica del farmaco espresso in data 23 luglio 1997;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale Avonex - interferone beta 1ª debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1. Alla specialità medicinale AVONEX (Interferone beta-1a) nella confezione indicata viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

Avonex 4 flac. liof. + 4 siringhe sol. + 8 aghi;

033283019/E (in base 10) 0ZRQYC (in base 32).

Art. 2. La specialità medicinale AVONEX (Interferone beta-1a) è classificata in classe «a» per le confezioni prescritte e dispensate dai centri ospedalieri autorizzati, registri ASL alle condizioni della nota n. 65-*bis* riportata in allegato.

Art. 3. Il prezzo massimo di cessione ai centri di cui all'art. 2 del presente decreto derivante dalla contrattazione con l'azienda è stabilito in L. 1.530.000 + IVA per confezione.

Il prezzo al pubblico definito in base alle quote di spettanza alla distribuzione per i farmaci autorizzati secondo la procedura europea centralizzata di cui allo schema allegato alla delibera CIPE richiamata nelle premesse e di L. 2.057.900 per confezione.

Art. 4. È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della Sanità i dati di vendita.

Art. 5. Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Dompè Biotec S.p.A., via S. Lucia 4 - 20122 Milano, rappresentante per l'Italia della società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 8 agosto 1997

Il Dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AVONEX (Interferone beta-1a) e formulato come polvere liofilizzata, di colore da bianco a biancastro, contenente una dose di 30 µg (6 milioni UI) di Interferone beta-1a per flaconcino.

Usando lo standard di Interferone beta naturale della Organizzazione Mondiale della Sanita (OMS), il secondo standard internazionale per l'Interferone, il fibroblasto umano (Gb-23-902-531), 30 µg di AVONEX contengono 6 milioni di UI di attività antivirale. L'attività riferita ad altri standards non è conosciuta.

3. FORMA FARMACEUTICA

AVONEX (Interferone beta-1a) e una polvere e un solvente per soluzione iniettabile da somministrarsi intramuscolo dopo ricostituzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AVONEX (Interferone beta-1a) è indicato per il trattamento dei pazienti in grado di deambulare con sclerosi multipla recidivante (SM) caratterizzata da almeno due attacchi ricorrenti di disfunzione neurologica (recidive) nel precedente periodo di 3 anni senza evidenza di una continua progressione tra le recidive. AVONEX rallenta la progressione della disabilità e diminuisce la frequenza delle recidive per un periodo di due anni.

AVONEX non è stato ancora stato studiato nei pazienti affetti da sclerosi multipla progressiva. AVONEX deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano sclerosi multipla progressiva.

Non tutti i pazienti rispondono al trattamento con AVONEX. Non sono stati identificati i criteri clinici che permettano di prevedere la risposta al trattamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata di AVONEX (Interferone beta-1a) per il trattamento delle forme recidivanti di SM è di 30 µg (1 mL di soluzione) da iniettare per via IM una volta alla settimana (vedi 6.6 **"Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale"**). Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia.

La sicurezza e l'efficacia di dosi diverse da quella di 30 µg somministrate per via IM una volta alla settimana in pazienti con SM non sono state valutate. Perciò la dose ottimale dell'Interferone beta-1a nella SM può non essere stata stabilita.

Il sito dell'iniezione intramuscolare deve essere cambiato ogni settimana (vedi **5.3 "Dati preclinici di sicurezza"**).

Prima dell'iniezione e per altre 24 ore dopo ciascuna iniezione, è consigliato un analgesico antipiretico per diminuire i sintomi simil-influenzali associati con la somministrazione di AVONEX. Questi sintomi sono di norma presenti durante i primi mesi di trattamento.

Non vi è esperienza con AVONEX in pazienti di età inferiore o uguale a 16 anni. Pertanto AVONEX non va somministrato nei bambini.

Attualmente non è noto per quanto tempo il paziente debba essere trattato. Al momento non vi è esperienza clinica con AVONEX per un trattamento superiore ai due anni. I pazienti devono essere valutati clinicamente dopo 2 anni di trattamento e la decisione per un trattamento a più lungo termine va presa su base individuale dal medico curante. Il trattamento deve essere interrotto se il paziente sviluppa una sclerosi multipla cronica progressiva.

4.3 Controindicazioni

AVONEX (Interferone beta-1a) è controindicato nei pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante, all'albumina sierica umana o a qualunque altro componente della formulazione.

AVONEX è controindicato in gravidanza (vedi anche **4.6 "Uso durante la gravidanza e l'allattamento"**), nei pazienti con disturbi depressivi gravi e/o ideazione suicidaria e nei pazienti con epilessia con anamnesi di accessi non adeguatamente controllati dal trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Esiste una limitata esperienza di sicurezza a lungo termine con AVONEX (Interferone beta-1a). Attualmente un limitato numero di pazienti è stato seguito fino a 2 anni.

I pazienti devono essere informati dei più comuni eventi avversi associati con la somministrazione di Interferone beta, compresi i sintomi di sindrome simil- influenzale (vedi 4.8 **"Effetti indesiderati"**). Questi sintomi tendono ad essere più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il prosieguo del trattamento.

AVONEX deve essere usato con prudenza nei pazienti con sindrome depressiva. E' noto che la depressione e l'ideazione suicidaria sono presenti in associazione con l'uso di interferone e sono presenti con frequenza più elevata nei pazienti con SM. I pazienti trattati con AVONEX devono essere avvisati di riferire immediatamente qualunque sintomo di depressione e/o ideazione suicidaria al loro medico curante. I pazienti che mostrano depressione devono essere strettamente monitorati durante la terapia con AVONEX e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con AVONEX deve essere presa in considerazione.

AVONEX deve essere somministrato con prudenza nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive. Per pazienti senza pre-esistenti crisi convulsive che sviluppano crisi convulsive durante il trattamento con AVONEX, una base eziologica deve essere stabilita ed una appropriata terapia anticonvulsiva istituita prima di riprendere il trattamento con AVONEX.

E' opportuno usare cautela e prendere in considerazione uno stretto monitoraggio quando si somministri AVONEX a pazienti con severa insufficienza renale e epatica e a pazienti con severa mielosoppressione.

I pazienti con malattie cardiache quali l'angina, l'insufficienza cardiaca congestizia o l'aritmia devono essere monitorati strettamente per il peggioramento delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con AVONEX. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con AVONEX possono risultare stressanti per i pazienti con disfunzioni cardiache.

I pazienti devono essere avvisati riguardo al potenziale effetto abortivo dell'Interferone beta (vedi 4.6 **"Uso durante la gravidanza e l'allattamento"** e 5.3 **"Dati preclinici di sicurezza"**)

L'uso degli interferoni e associato con anormalità nei dati di laboratorio. Perciò, oltre a quegli esami di laboratorio normalmente richiesti per il monitoraggio di pazienti con sclerosi multipla, durante la terapia con AVONEX sono raccomandati conte complete e differenziali di leucociti. delle piastrine ed esami del sangue compresi i test di funzionalità epatica. I pazienti con mielosoppressione possono richiedere un monitoraggio piu intensivo di degli emocromi, con conte differenziali e delle piastrine.

Si possono sviluppare anticorpi sierici neutralizzanti contro AVONEX. La precisa quota di incidenza della formazione di anticorpi non e ancora certa. Dati preliminari suggeriscono che dopo 12 mesi di trattamento approssimativamente il 15% dei pazienti (intervallo di confidenza del 95%, 6-30%) sviluppa anticorpi sierici verso AVONEX. Si ritiene che questo rappresenti il plateau di incidenza di formazione degli anticorpi. Dati suggeriscono che in alcuni pazienti lo sviluppo di anticorpi è associato ad una riduzione della efficacia clinica.

L'uso di vari metodi per determinare gli anticorpi sierici all'interferone limita la capacità di comparare l'antigenicità tra differenti prodotti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono stati condotti studi formali di interazione di farmaci con AVONEX (Interferone beta-1a) nell'uomo.

L'interazione di AVONEX con i corticosteroidi o con ACTH non e stata studiata in modo sistematico. Gli studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono ricevere AVONEX e corticosteroidi o ACTH durante le recidive.

E' stato riportato che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi epatici dipendenti dal citocromo P450 nell'uomo e negli animali. L'effetto della somministrazione di alte dosi di AVONEX sul metabolismo dipendente dal P450 nelle scimmie è stato valutato e non si sono osservate variazioni nella capacità metabolizzante del fegato. Deve essere usata cautela quando AVONEX è somministrato in combinazione con prodotti medicinali che hanno un ristretto indice terapeutico e la cui "clearance" è largamente dipendente dal sistema del citocromo P450 epatico, ad esempio gli antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

A causa dei rischi potenziali per il feto, AVONEX (Interferone beta-1a) e controindicato in gravidanza. Non vi sono studi con Interferone beta-1a nelle donne in gravidanza. A dosi elevate, nelle scimmie Rhesus, si sono osservati effetti inducenti l'aborto. Non si può escludere che tali effetti saranno osservati nella donna.

Donne in età fertile che ricevono AVONEX devono adottare metodi contraccettivi adeguati. Le pazienti che programmano di avviare una gravidanza e quelle che rimangono gravide devono essere informate sui rischi potenziali e si deve sospendere la terapia con AVONEX.

Allattamento
Non è noto se AVONEX sia escreto nel latte materno. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nei bambini in allattamento, occorre decidere se sospendere l'allattamento o interrompere la terapia con AVONEX.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Alcuni effetti indesiderati meno comuni riportati a carico del sistema nervoso centrale (vedi **4.8 "Effetti indesiderati"**) possono influenzare, in pazienti sensibili, la capacità di guida e dell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'incidenza più elevata di eventi avversi associati con la terapia con interferone è correlatia alla sindrome influenzale. I sintomi della sindrome influenzale più comunemente riportati sono: dolori muscolari, febbre, brividi, astenia, mal di testa e nausea. I sintomi della sindrome influenzale tendono ad essere piu evidenti all'inizio della terapia e diventano meno frequenti con la prosecuzione del trattamento.

Altri eventi avversi meno comuni includono: diarrea, anoressia, vomito, artralgia, insonnia, vertigine, ansietà, rash cutaneo, reazione al sito di iniezione, vasodilatazione e palpitazioni.

Possono insorgere reazioni di ipersensibilità nel qual caso deve essere iniziato un appropriato trattamento.

Crisi convulsive e aritmie possono insorgere raramente durante il trattamento con AVONEX, (Interferone beta-1a) vedi **4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego"**.

Depressione e suicidio sono stati riportati per cui è opportuno utilizzare con cautela AVONEX™ in pazienti con depressione (vedi **4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego"**).

Benché normalmente non richiedano trattamento, certe anormalità degli esami di laboratorio possono insorgere durante il trattamento con AVONEX. Sono possibili diminuzioni nei linfociti circolanti, nella conta leucocitaria, nella conta piastrinica, nei neutrofili e nell'ematocrito.

Generalmente con gli interferoni sono possibili aumenti transitori nei valori di creatinina, potassio, azoto ureico, alanino transaminasi e aspartato transaminasi. Possono anche insorgere aumenti moderati e transitori nelle concentrazioni urinarie di calcio.

4.9 Sovradosaggio

Non sono riportati sovradosaggi. Tuttavia in caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ospedalizzato per osservazione e per trattamento di supporto appropriato.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Citochine, codice ATC: L03 AA

Gli Interferoni sono una famiglia di proteine naturali prodotte dalle cellule eucariote in risposta all'infezione virale e ad altri induttori biologici. Gli interferoni sono citochine che mediano le attività antivirali, antiproliferative ed immunomodulanti. Sono state distinte tre forme principali di Interferone: alfa, beta e gamma. Gli interferoni alfa e beta sono classificati come interferoni di tipo I e l'interferone gamma e un interferone di tipo II. Questi interferoni possiedono attività biologiche sovrapponibili ma chiaramente distinguibili. Essi possono anche differire per quanto riguarda il sito cellulare di sintesi.

L'Interferone beta è prodotto da vari tipi di cellule inclusi i fibroblasti e i macrofagi. L'interferone beta naturale e AVONEX (Interferone beta-1a) sono glicosilati e hanno una singola molecola di carboidrato complesso legato all'azoto. Per altre proteine è noto che la glicosilazione ha effetto sulla stabilità, attività, distribuzione biologica ed emivita nel sangue. Tuttavia gli effetti dell'interferone beta che sono dipendenti dalla glicosilazione non sono completamente definiti.

AVONEX esercita i suoi effetti biologici legandosi a recettori specifici sulla superficie delle cellule umane. Questo legame inizia una complessa cascata di eventi intracellulari che conduce all'espressione di numerosi prodotti genici indotti dall'interferone e marcatori.
MHC di classe I, la proteina Mx, la 2' / 5' - oligoadenilato sintetasi, la β2 m
neopterina. Alcuni di questi prodotti sono stati misurati nel siero e nelle fra
sangue raccolto da pazienti trattati con AVONEX. Dopo una dose singola IM di AVONEX, i livelli sierici di questi prodotti rimangono elevati per almeno 4 giorni e fino a 1 settimana.
Non è noto se il meccanismo d'azione di AVONEX nella sclerosi multipla segua la stessa sequenza di eventi biologici come sopra descritto, perché la patofisiologia della sclerosi multipla non è ben stabilita.

Gli effetti del trattamento con AVONEX sono stati dimostrati in uno studio singolo controllato verso placebo in 301 pazienti (AVONEX, n=158; placebo, n=143) con SM recidivante. A causa del disegno dello studio, i pazienti furono seguiti per periodi di tempo variabili. Centocinquanta pazienti trattati con AVONEX completarono 1 anno di studio e 85 completarono 2 anni di studio. Nello studio. la percentuale cumulativa di pazienti che hanno sviluppato una progressione della disabilità (analisi di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier) alla fine dei 2 anni era del 35% per pazienti trattati con placebo e del 22% per pazienti trattati con AVONEX. La progressione della disabilità è stata misurata come un aumento di 1.0 punto nella Scala Espansa per lo Stato di Disabilità (EDSS), della durata di almeno 6 mesi.

Un altro effetto di AVONEX dimostrato nello studio e stato la riduzione di un terzo della percentuale di recidive annuali. Questo ultimo effetto clinico è stato osservato dopo più di un anno di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di AVONEX (Interferone beta-1a) è stato valutato indirettamente con un metodo che misura l'attività antivirale dell'Interferone. Questo metodo di analisi è limitato dal fatto che è sensibile per l'Interferone ma manca di specificità per l'Interferone beta. Tecniche di analisi alternative non sono sufficientemente sensibili.

A seguito di somministrazione IM di AVONEX, i livelli sierici di attività antivirale raggiungono un massimo tra le 5 e le 15 ore dopo il trattamento e diminuiscono con una emivita di approssimativamente 10 ore. Con un'appropriata correzione per la velocità di assorbimento dal sito di iniezione, la biodisponibilità calcolata è circa del 40%. La biodisponibilità calcolata è più grande senza tali correzioni. La biodisponibilità intramuscolare e tre volte piu alta di quella sottocutanea. La somministrazione intramuscolo non può essere sostituita da quella sottocutanea.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Carcinogenesi: Non sono disponibili dati di carcinogenesi per l'Interferone beta -1a negli animali e nell'uomo.

Tossicità cronica: Non sono disponibili dati di tossicità cronica negli animali per l'Interferone beta-1a.

Tollerabilità locale: L'irritazione a livello intramuscolare non è stata valutata negli animali dopo somministrazione ripetuta nello stesso sito di iniezione.

Mutagenesi: Sono stati condotti limitati ma rilevanti studi di mutagenesi. I risultati sono stati negativi.

Alterazione della fertilità: Sono stati condotti studi, con una forma correlata di Interferone beta-1a, di fertilità e di sviluppo nelle scimmie Rhesus. A dosi molto alte sono stati osservati effetti anovulatori e abortivi negli animali in studio. Simili effetti sull'attività riproduttiva correlati alla dose sono stati osservati anche con altre forme di Interferoni alfa e beta.

Non si sono osservati effetti teratogeni o sullo sviluppo fetale, ma le informazioni disponibili sugli effetti dell'Interferone beta-1a nei periodi peri e post natali sono limitate.

Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'Interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina sierica umana, sodio fosfato di- e mono- basico, cloruro di sodio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna conosciuta

6.3 Periodo di validità

Il periodo di validità di AVONEX (Interferone beta-1a) è di 18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

AVONEX (Interferone beta-1a) può essere conservato a una temperatura inferiore o uguale a 25°C.

NON CONGELARE **il liofilizzato o il prodotto ricostituito**

6.5 Natura e contenuto della confezione

AVONEX (Interferone beta-1a) e disponibile come confezione da quattro dosi individuali di: AVONEX (Interferone beta-1a) in un flaconcino da 3 mL di vetro trasparente con tappo in gomma bromobutilica da 13 mm e sigillo in alluminio. Esso è corredato con una siringa preriempita di vetro da 1 mL contenente il solvente per la ricostituzione e 2 aghi.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

AVONEX va somministrato dopo la ricostituzione. Tuttavia la soluzione ricostituita può essere conservata a 2-8 °C fino a 6 ore prima della iniezione.

Per ricostituire AVONEX per l'iniezione viene usata la siringa acclusa preriempita con solvente. Nessun altro solvente deve essere utilizzato. Il contenuto della siringa viene iniettato nel flaconcino di AVONEX usando l'ago di ricostituzione di colore verde. I contenuti del flaconcino vengono mescolati delicatamente con moto rotatorio finché tutto il materiale e sciolto; NON SCUOTERE. Il prodotto ricostituito è ispezionato e, se contiene delle particelle o non è incolore o leggermente giallo, il flaconcino va scartato. Dopo ricostituzione, 1 mL e estratto dal flaconcino (fino al segno indicato sulla siringa preriempita) per la somministrazione di 30 µg di AVONEX.

E' fornito l'ago (blu) per l'iniezione IM. La formulazione non contiene conservanti. Ogni flaconcino di AVONEX contiene solo una singola dose. La porzione non utilizzata di ciascun flaconcino va scartata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BIOGEN FRANCE S.A.
55, Avenue de Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - Francia

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DELL'IMPORTAZIONE E DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE E OBBLIGHI SPECIFICI CHE DEVONO ESSERE ASSOLTI DAL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile dell'importazione e del rilascio dei lotti di fabbricazione nello Spazio economico europeo
Solvay Duphar B.V. Medical Devices, Veerweg 12-8121 AA Olst, Paesi Bassi.

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 28 ottobre dal Ministero della sanità, del benessere e degli affari culturali, Staatstoezicht op de Volksgezondheid, Hoofdinspectie voor de Geneesmiddelen, Postbus 5406, 2280 HK Rijswijk, Paesi Bassi.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa non rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base della rivalutazione annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici

a) Studio C94-801: studio quadriennale in aperto su pazienti affetti da sclerosi multipla (SM).

Sono stati arruolati in questo studio trecentottanta (380) pazienti. La posologia è di 30 µg per via intramuscolare per 4 anni al massimo. I pazienti saranno seguiti per quanto riguarda la sicurezza e la formazione di anticorpi. I dati relativi alla sicurezza e agli anticorpi saranno registrati continuamente, ma saranno anche formalmente analizzati e discussi in rapporti ad interim di sicurezza redatti su base annuale. Con il prossimo rapporto di sicurezza, nel settembre 1997, sarà presentata un'analisi degli effetti degli anticorpi neutralizzanti sulla risposta farmacodinamica all'AVONEX. Il rapporto finale sullo studio sarà disponibile nel dicembre 2000.

b) Studio C94-805: studio triennale randomizzato in cieco per confronto di dosi nella SM recidivante con disabilità come criterio clinico primario.

La dose proposta di 30 µg sarà confrontata con 60 µg, somministrati per via intramuscolare una volta alla settimana. Il criterio primario di questo studio e la progressione della disabilità. Oltre al confronto della sicurezza e dell'efficacia dei livelli di dose, saranno determinati gli effetti degli anticorpi neutralizzanti sui risultati clinici e MRI confrontando, all'interno di ciascun gruppo di dose, i risultati di quelli che sviluppano anticorpi con quelli che non ne sviluppano. Si prevede che questo studio fornirà dati definitivi sul livello limite del titolo di anticorpi neutralizzanti che preannuncia la perdita del beneficio clinico.

Il protocollo richiede analisi di efficacia ad interim uno e due anni dopo che sono stati arruolati tutti i pazienti. Siccome l'arruolarento dei pazienti sarà portato a termine all'inizio del 1997, tali analisi ad interim saranno effettuate rispettivamente nel settembre 1998 e 1999. Il rapporto finale dello studio sui criteri di efficacia primari e secondari e sulla sicurezza uscira nel marzo 2001.

c) Studio C95-812: studio triennale controllato verso placebo su pazienti con un primo episodio demielinizzante e 2 o più lesioni cerebrali evidenziate con MRI connesse con la SM.

I criteri per questo studio sono il tempo per lo sviluppo della SM clinicamente definita ed i diversi parametri basati sull'MRI. Questo studio fornirà la prova confermativa dell'efficacia di AVONEX nel rallentare la progressione della malattia della sclerosi multipla. 2 anni dopo l'iscrizione dell'ultimo paziente verra effettuata un analisi ad interim per protocollo. Si prevede che tale analisi verrà svolta nel dicembre 1999. Tale studio terminerà con l'analisi intermedia se il valore del p statistico per il criterio primario, ossia per il tempo per lo sviluppo della SM clinicamente definita, è inferiore a 0,029. In caso contrario il rapporto finale verrà presentato nel settembre 2001.

(Cfr. tabella)

IMPEGNI DEGLI STUDI CLINICI

Studio	Criterio primario	N. di pazienti	Obiettivo chiave	Scadenze
Studio in aperto sulla SM (C94-801)	Sicurezza	380	-Sicurezza -Antigenicità -Effetto degli NAB[1] sulla farmacodinamica	Analisi di sicurezza: sett. 1997 sett. 1998 sett. 1999 Rapporto finale: dic. 2000
Confronto di dosi: 30µg contro 60µg in pazienti con SM recidivante (C94-805)	Tempo per lo sviluppo di un aumento di 1,5 punti della scala EDSS o per raggiungere il valore 6,0 dell'EDSS	Fino a 808	-Efficacia della dose più elevata -Sicurezza -Effetto degli NAB[1] su efficacia clinica/MRI	Analisi ad interim di efficacia, per protocollo: sett. 1998 sett. 1999 Rapporto finale: marzo 2001
Studio controllato verso placebo in pazienti con un primo episodio demielinizzante e ≥ 2 lesioni cerebrali MRI (C95-812)	Tempo per lo sviluppo di SM clinicamente definita	Fino a 380	-Efficacia nella SM precoce - Effetto degli NAB[1] su efficacia clinica	Analisi ad interim di efficacia per protocollo: dic. 1999 Rapporto finale: sett 2001

[1] NAB: Anticorpi neutralizzanti ("Neutralising Antibodies")

Conformemente ai regolamenti saranno presentati ogni sei mesi aggiornamenti di sicurezza. Il primo aggiornamento e previsto per settembre 1997 in coincidenza con la data limite per i rapporti trimestrali alle altre autorità. Se del caso, verranno effettuate revisioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

I risultati di tutti gli studi saranno raggruppati e analizzati al fine di stabilire la rilevanza clinica degli anticorpi neutralizzanti. Se verrà individuato un tasso di attività neutralizzante di rilevanza clinica. BIOGEN assicura che verrà messo a disposizione un test da utilizzare nella prassi clinica corrente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INDICAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O IN SUA ASSENZA SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**
AVONEX (Interferone beta-1a)

2. **INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**
Ogni flaconcino contiene 30 µg (6 milioni di UI) di Interferone beta-1a

3. **FORMA FARMACEUTICA**
Polvere e solvente per la soluzione da iniettare - Confezione da quattro dosi presentate come: prodotto medicinale, siringa preriempita di solvente per la ricostituzione, due aghi: uno per la ricostituzione (ago BD 21G, 1½) e uno per la somministrazione intramuscolare (IM) (ago BD 23G, 1¼).

4. **ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**
Albumina sierica umana, cloruro di sodio, sodio fosfato di- e mono-basico.

5. **MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**
Per iniezione IM dopo la ricostituzione con solvente. Per le indicazioni d'uso leggere il **foglio illustrativo** (allegato).

6. **AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA DEI BAMBINI**
Tenere fuori dalla portata dei bambini

7. **SE NECESSARIO, ALTRE AVVERTENZE SPECIALI**
Non pertinente

8. **DATA DI SCADENZA**
Mese/Anno

9. **PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE DEL MEDICINALE**
Conservare a temperatura inferiore o uguale ai 25°C. NON CONGELARE

10. **PRECAUZIONI PARTICOLARI PER L'ELIMINAZIONE DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO E DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE**
Non pertinente

11. **NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
BIOGEN FRANCE S.A.
55, Avenue des Champes Pierreux
92012 Nanterre Cedex - Francia

12. **NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI**
EU/1/97/0337001

13. **NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE**

14. **CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**
Medicinale soggetto a prescrizione medica.

INFORMAZONI MINIME DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO BLISTER

1. NOME DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA DI SOMMINISTRAZIONE
   AVONEX Interferone beta-1a 30 µg (6 milioni di UI)
   Iniezione intramuscolare (IM)

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
   BIOGEN FRANCE S.A.

3. DATA DI SCADENZA
   Mese/Anno

4. NUMERO DEL LOTTO

5. ALTRE INFORMAZIONI
   Istruzioni per l'uso: vedere il foglio illustrativo
   Conservare ad una temperatura inferiore o uguale ai 25°C - NON CONGELARE

INFORMAZONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Medicinale (flaconcino da 3 mL):

1. NOME DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA DI SOMMINISTRAZIONE
   AVONEX
   Iniezione intramuscolare (IM)

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
   Vedere il foglio illustrativo

3. DATA DI SCADENZA
   Mese/Anno

4. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
   30 µg di Interferone beta-1a

Solvente per la ricostituzione:

1. NOME DEL MEDICINALE E, SE NECESSARIO, DOSAGGIO E/O VIA DI SOMMINISTRAZIONE
   Acqua per preparazioni iniettabili (EP)
   1 mL

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE
   Non pertinente

3. DATA DI SCADENZA
   Mese/Anno

4. NUMERO DEL LOTTO

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'
   1 mL

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Si prega di leggere questo foglietto attentamente prima di iniziare a prendere AVONEX™. Questo foglietto spiega le cose più importanti del medicinale. Dato che le informazioni sono aggiornate regolarmente, assicurarsi di leggerlo ogni volta che si comincia una nuova confezione. Per maggiori informazioni o consigli, chiedere al proprio medico o al farmacista.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AVONEX (Interferone beta-1a). 30 µg (6 milioni UI).

2. PRINCIPIO ATTIVO ED ECCIPIENTI

Il principio attivo è Interferone beta-1a (6 milioni UI) ed è contenuto nel flaconcino della medicina.

Altri ingredienti nel flaconcino sono: Albumina sierica umana, cloruro di sodio, sodio fosfato di- e mono basico.

3. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

AVONEX è disponibile in confezione di quattro dosi individuali. Ogni dose individuale consiste di polvere liofilizzata per iniezioni (flaconcino), una siringa preriempita di solvente per la ricostituzione e due aghi (uno verde per la ricostituzione della soluzione ed uno blu per l'iniezione intramuscolare).

4. CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Interferone beta-1a appartiene ad un gruppo di sostanze che aiutano la regolazione del sistema immunitario del proprio corpo.

5. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Titolare A.I.C.:

BIOGEN FRANCE S.A.
55, Avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - Francia

Produttore:

SOLVAY-DUPHAR B.V.
Veerweg 12
8121 AA Olst - Paesi Bassi

6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Il medicamento deve essere usato solo sotto stretto controllo medico.
AVONEX (Interferone beta-1a) è usato per trattare la sclerosi multipla recidivante (SM). Esso si è dimostrato utile nel rallentare la progressione della malattia e nel ridurre il numero delle riacutizzazioni.

7. INFORMAZIONI NECESSARIE PRIMA DELL'USO DEL MEDICINALE

- Controindicazioni:

AVONEX (Interferone beta-1a) non deve essere usato quando esista una delle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità (allergia) all'interferone beta, all'albumina sierica umana o a qualsiasi altro componente della formulazione,
- Gravidanza o intenzione di programmare una gravidanza,
- Allattamento al seno,
- Crisi epilettiche che non sono adeguatamente controllate dal trattamento.

- Opportune precauzioni d'impiego:

Ogni flaconcino di AVONEX contiene solo una dose. Il prodotto che rimane nel flaconcino dopo l'iniezione deve essere scartato.

Se si deve visitare l'ospedale o il medico di famiglia per un qualunque trattamento o per analisi del sangue, ricordarsi di informare il personale sanitario o il medico che si sta utilizzando AVONEX. AVONEX può modificare i risultati di questi esami.

AVONEX non è raccomandato per l'uso in pazienti sotto i 16 anni di età.

Riferire immediatamente al proprio medico depressione o pensieri di suicidio.

Informare il proprio medico di qualunque storia di crisi epilettiche o malattie cardiache gravi così che lui/lei possa monitorare strettamente qualunque peggioramento di queste condizioni.

- Forme di interazione con altri medicinali e forme di interazione di qualsiasi altro genere potenzialmente in grado di influenzare l'azione del medicinale:

AVONEX (Interferone beta-1a) normalmente non interagisce con altri medicamenti ma si prega di riferire al proprio medico se si sta usando o se recentemente si è fatto uso di qualunque altro farmaco, per trattare i propri attuali sintomi.

AVONEX deve essere somministrato da solo; non va miscelato con altri liquidi per iniettabili.

- Avvertenze:

AVONEX non va somministrato in caso di gravidanza e allattamento.

Tenere lontano dalla portata dei bambini.

8. ISTRUZIONI PER UNA CORRETTA UTILIZZAZIONE

- Posologia

Prendere il medicinale come è stato suggerito dal proprio medico.
La dose usuale è di 30 µg (6 milioni di UI) (1 mL di soluzione ricostituita nel flaconcino) iniettata una volta alla settimana. Il farmaco deve essere somministrato, se possibile, alla stessa ora dello stesso giorno ogni settimana.

- Modo e via di somministrazione

AVONEX va iniettato nel muscolo. Il sito d'iniezione deve variare ogni settimana.

- Istruzioni per la ricostituzione e l'iniezione:

AVONEX è inteso per l'uso sotto la guida e la supervisione di un medico. I pazienti possono effettuarsi da soli l'iniezione se il loro medico stabilisce che questo è appropriato e dopo che gli è stata fornita una appropriata istruzione sulla tecnica di iniezione intramuscolare. Le seguenti istruzioni vengono fornite per la persona che inietta AVONEX.

Preparazione

Ogni singola dose confezionata contiene un flaconcino di AVONEX™, una siringa preriempita di solvente, un ago (verde) per la ricostituzione ed un ago (blu) per l'iniezione. E' una buona idea avere pronti dei batuffoli di cotone imbevuti d'alcool e cerotti.

Dopo aver lavato le mani, cercare una superficie pulita per appoggiare i componenti. Rimuovere il coperchio della confezione con attenzione usando i buchi per agevolarsi.

Tirare fuori il contenuto.

Ricostituzione con il solvente

Rimuovere il cappuccio protettivo dalla base della siringa preriempita tirandolo. Fare attenzione a non toccare il giunto. Non spingere lo stantuffo.

Aprire l'ago (verde) per la ricostituzione in modo da esporre il giunto. Tenere il cappuccio protettivo sopra l'ago, ruotare l'ago sulla siringa di mezzo giro.

Rimuovere il cappuccio protettivo del flaconcino di AVONEX.

Usando un batuffolo imbevuto di alcool, detergere la parte superiore del flaconcino di AVONEX.

Togliere la copertura di plastica dell'ago tirando. Non ruotare. Tenere il cappuccio per usarlo più tardi. Spingere l'ago attraverso il tappo sigillato posto in cima al flaconcino di AVONEX. Puntare l'ago verso le pareti del flaconcino e lentamente iniettare il solvente (l'intero contenuto della siringa) nel flaconcino.

Tenendo l'ago e la siringa attaccati al flaconcino, agitare delicatamente in senso rotatorio il contenuto del flaconcino fino a che tutta la polvere è sciolta. Evitare di agitare il flaconcino con vigore poiché ciò provocherebbe una schiuma. Scartare il flaconcino se la soluzione appare non limpida o scolorita, o si vedono particelle in sospensione.

Prima di aspirare il liquido ricostituito, spingere lo stantuffo completamente dentro la siringa per eliminare l'aria. Successivamente porre il flaconcino sulla superficie di lavoro leggermente inclinato. Tenere l'intera lunghezza dell'ago nel flaconcino con la punta sotto la superficie della soluzione per tutto il tempo. Aspirare lentamente il liquido fino alla tacca di 1 mL posta a lato della siringa.
Togliere la siringa e l'ago dal flaconcino. Rimettere il cappuccio protettivo sull'ago verde per la ricostituzione. Ruotare l'ago verde dalla siringa per toglierlo. Fare attenzione a non toccare l'estremità della siringa.

Un secondo ago (blu) viene fornito per l'iniezione di AVONEX. E' un normale ago per iniezioni intramuscolo. Con lo stesso procedimento visto prima, assicurare per rotazione l'ago blu per iniezione sulla siringa. Rimuovere il cappuccio di plastica dall'ago tirandolo e tenendolo vicino. Per togliere l'aria, tenere la siringa verso l'alto e dare dei leggeri colpetti per portare le bolle verso l'alto. Spingere lo stantuffo con attenzione per eliminare l'aria senza espellere più di una piccola goccia di liquido. Rimettere il cappuccio dell'ago e metterlo da parte mentre il sito di iniezione viene preparato.

Iniezione

Il luogo di iniezione deve essere scelto e pulito con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool prima dell'iniezione. Togliere il cappuccio di protezione dall'ago ed inserire l'ago attraverso la pelle nel muscolo. Iniettare lentamente e togliere la siringa. Successivamente, se necessario, applicare un cerotto sul luogo dell'iniezione.

Corretta eliminazione del materiale utilizzato

Collocare gli aghi, le siringhe, le fiale ed i flaconcini in un contenitore a parte. La carta utilizzata ed i batuffoli utilizzati possono essere messi in un normale raccoglitore di rifiuti.

- Modalità di intervento in caso di dose eccessiva:

A causa della via di somministrazione e della presentazione, è improbabile che possa verificarsi un sovradosaggio. Ciononostante, un sovradosaggio di un qualunque farmaco deve essere evitato. Se si e preoccupati di un sovradosaggio chiamare il proprio medico o il farmacista per ulteriori consigli.

9. DESCRIZIONE DEGLI EFFETTI INDESIDERATI NEL CORSO DELL'IMPIEGO NORMALE DEL MEDICINALE

Così come per qualunque altro medicinale, AVONEX (Interferone beta-la) può provocare effetti collaterali indesiderati.

I più comuni effetti collaterali sono i sintomi simil-influenzali quali mal di testa, febbre, brividi. dolori e malessere muscolare, sensazione di debolezza e stanchezza. Questi possono essere piu comuni all'inizio del trattamento e diminuiscono con l'uso continuato. Per attenuare questi sintomi, il proprio medico può consigliare di prendere un analgesico antipiretico prima di una dose di AVONEX e poi ogni sei ore, per 24 ore dopo ciascuna iniezione. Consultare sempre il proprio medico prima di assumere qualunque cosa con AVONEX. Se il medico raccomanda un analgesico antipiretico, seguire il consiglio attentamente: non assumere dosi di analgesico antipiretico superiori a quelle raccomandate.

Altri effetti collaterali meno comuni comprendono :

- Palpitazioni
- Mal di schiena
- Rossore del viso
- Nausea, vomito
- Diarrea
- Arrossamento o dolore al sito di iniezione
- Perdita di appetito
- Dolore articolare
- Difficoltà nel prendere sonno
- Nervosismo
- Eruzione cutanea fugace

Riferire immediatamente al proprio medico o al personale sanitario se si prova uno qualsiasi degli effetti sopra riportati o se si nota qualsiasi altro effetto non usuale mentre si è in trattamento con AVONEX.

10. LA DATA DI SCADENZA E' INDICATA SULL'IMBALLAGGIO

Il periodo di validità di AVONEX (Interferone beta-1a) è di 18 mesi. Non usare il prodotto dopo la data di scadenza riportata in etichetta. I primi due numeri indicano il mese dopo il quale il prodotto non può più essere usato, gli ultimi due numeri indicano l'anno di scadenza.

- Conservazione di AVONEX:

Conservare AVONEX chiuso a temperatura uguale o inferiore ai 25 °C. Non conservare nel congelatore. AVONEX non deve essere congelato o esposto ad alte temperature.

La soluzione ricostituita (una volta nella siringa) può essere conservata a 2-8 °C fino a 6 ore prima dell'iniezione. La soluzione ricostituita non deve essere congelata o esposta ad alte temperature.

NON USARE AVONEX (Interferone beta-1a):

- Se il sigillo del flaconcino è rotto
- Se il liquido ottenuto dopo la ricostituzione è colorato o sono visibili particelle in sospensione

11. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

12. ALTRE INFORMAZIONI

Per ogni informazione su questo medicinale si prega di contattare il rappresentante locale del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Luxembourg
Biogen B.V.
Dutch Business Centre
Stawinskylaan 305
1077 ZX Amsterdam
Olanda
Telefono: (31) 20 57 11 866

Danmark
Astra Danmark A/S
Roskildevej 22
2620 Alberstlund
Danimarca
Telefono: (45) 43 66 64 62

Deutschland/Osterreich
Biogen GmbH
Karl Wiechert Allee 74
30625 Hannover - Germania
Telefono: (49) 511 540 570

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
28750 San Augustin de Quadalix - Madrid - Spagna
Telefono: (34) 1 841 82 50

France/ Ελλάδα/ Portugal
Biogen France S.A.
"Le Capitole"
55 avenue des Champs Pierreux
92012 Nanterre Cedex - Francia
Telefono: (33) 1 41 37 95 95

United Kingdom/Ireland
Biogen Limited
The Ocean House, The Ring
Bracknell, Berkshire RG12 1AX
Regno Unito
Telefono: (44) 1 344 867 033

Italia
Dompé Biotec S.p.A.
Via Santa Lucia, 4
20122 Milano
Italia
Telefono: (39) 2 583 834 10

Sverige
Astra Läkemedel AB
151 85 Södertälje
Svezia
Telefono: (46) 8 553 260 00

Suomi
Suomen Astra Oy
Kirkkkonummi
Finlandia
Telefono: (358) 9 61 36 51

97A6200

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(9651468) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:
— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;
— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1997

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1997
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1997 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1997

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:
- annuale .... L. 440.000
- semestrale .... L. 250.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale .... L. 360.000
- semestrale .... L. 200.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i soli provvedimenti non legislativi:
- annuale .... L. 100.000
- semestrale .... L. 60.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale .... L. 92.500
- semestrale .... L. 60.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale .... L. 236.000
- semestrale .... L. 130.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale .... L. 92.000
- semestrale .... L. 59.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale .... L. 231.000
- semestrale .... L. 126.000

Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:
- annuale .... L. 950.000
- semestrale .... L. 514.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso tipo A2):
- annuale .... L. 850.000
- semestrale .... L. 450.000

Integrando con la somma di **L. 125.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1997.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale Concorsi ed esami*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	140.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	91.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1997
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	410.000
Abbonamento semestrale	L.	245.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189

L. 12.000